Aus der klinischen Abteilung des
Diabetes-Forschungsinstitutes an der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. F. A. Gries

Präprandiale Arbeitsbelastung bei Typ-I-Diabetikern unter Basalrateninfusion mittels CSII

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Christoph Metzger
1985

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0034

Aus der klinischen Abteilung des
Diabetes-Forschungsinstitutes an der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. F. A. Gries

Präprandiale Arbeitsbelastung bei Typ-I-Diabetikern unter Basalrateninfusion mittels CSII

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Christoph Metzger
1985

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan: Prof. Dr. Hopf
Referent: Prof. Dr. Gries
Korreferent: Prof. Dr. Jahnke

I. Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1 - 4
2.	Patienten und Methoden	
2.1.	Patienten	5
2.2.	Insulininfusionssysteme und Insulinpräparate	6
2.3.	Ermittlung der Basalrate	6
2.4.	Versuchsplan	7
2.5.	Laborparameter	7
2.6.	Labormethoden	
2.6.1.	Blutglucose	7
2.6.2.	Laktat und Pyruvat	8
2.6.3.	Freies immunoreaktives Insulin (FIRI)	8
2.6.4.	Adrenalin und Noradrenalin	8
2.6.5.	Glukagon	8
2.7.	Kreislaufüberwachung	
2.7.1.	Blutdruck	9
2.7.2.	Pulsfrequenz	9
2.8.	Statistik	9
3.	Ergebnisse	
3.1.	Basalrate am 1. und 2. Versuchstag	1o
3.2.	Arbeitsbelastung auf dem Fahrradergometer am 2. Versuchstag	1o
3.3.	Kreislaufparameter	
3.3.1.	Blutdruck	1o-11
3.3.2.	Pulsfrequenz	11
3.4.	Stoffwechselparameter	
3.4.1.	Blutglucose	12
3.4.2.	Laktat	12
3.4.3.	Pyruvat	13
3.5.	Hormonparameter	
3.5.1.	Freies immunoreaktives Insulin (FIRI)	13
3.5.2.	Noradrenalin	14
3.5.3.	Adrenalin	14
3.5.4.	Glukagon	15
4.	Diskussion	
4.1.	Erörterung des theoretischen Hintergrundes	

4.1.1.	Bedeutung der Muskelarbeit für die Therapie des Diabetes mellitus	16-17
4.1.2.	Problematik der hormonellen Gegenregulation beim insulinpflichtigen Diabetiker und Frage nach der Beeinflussung der Stoffwechselregulation durch kontinuierliche exogene Insulinzufuhr während Körperarbeit	18-2o
4.1.3.	Frage nach der Beeinflussung der Insulinresorption aus dem s.c.-Depot durch Muskelarbeit	2o-21
4.2.	Ergebnisbesprechung	
4.2.1.	Arbeitsbelastung und Kreislaufparameter	22
4.2.2.	Blutglucose	23-25
4.2.3.	Laktat und Pyruvat	25
4.2.4.	Freies immunoreaktives Insulin (FIRI)	25-27
4.2.5.	Katecholamine	27-29
4.2.6.	Glukagon	29-34
5.	Zusammenfassung	35
6.	Schlußfolgerung	36
7.	Literaturverzeichnis	37-45
8.	Zeichnungen und Tabellen	46-53
9.	Abstract	54
1o.	Lebenslauf	55

1. Einleitung

Eine optimale Stoffwechseleinstellung gilt unumstritten als Forderung in der Therapie des Diabetes mellitus.

Unter Berücksichtigung der Physiologie der Insulinsekretion muß speziell für die Behandlung des insulinpflichtigen Diabetikers gefordert werden, daß das fehlende Insulin kontinuierlich und in einer dem aktuellen Bedarf entsprechenden Dosis substituiert wird. Im Idealfall könnte dies dadurch erreicht werden, daß die Blutglucose kontinuierlich gemessen und eine der aktuellen Blutglucose angepaßte Insulindosis möglichst ohne Zeitverzögerung automatisch über ein Pumpensystem infundiert wird. Solch ein bedarfgesteuertes Insulininfusionssystem ("closed-loop-system") ist unter der Bezeichnung "künstliches endokrines Pankreas" in die Literatur eingegangen. Apparaturen dieser Art existieren, sind jedoch wegen des hohen apparativen Aufwandes, der daraus resultierenden weitgehenden Immobilisierung des Patienten sowie wegen der Anfälligkeit des Glucosesensors bislang nur für eine wenige Tage lang dauernde stationäre Behandlung geeignet.

Unter ambulanten Bedingungen setzt man seit einigen Jahren einfachere, am Körper tragbare Infusionspumpen ein, die Insulin kontinuierlich nach einem vorgewählten Programm verabreichen. Die Funktion des Glucosesensors übernimmt hierbei der Patient durch engmaschige Stoffwechselselbstkontrollen ("open-loop-system"). Die Insulinapplikation erfolgt im allgemeinen auf subkutanem Wege (continuous subcutaneous insulin infusion = CSII). Die intramuskuläre (i.m.), intravenöse (i.v.) oder intraperitoneale (i.p.) Applikation ist grundsätzlich auch möglich, jedoch speziellen Indikationen vorbehalten.

Der klinische Einsatz der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion unter Verwendung einer extern tragbaren Infusionspumpe (CSII) zur Behandlung von Typ-I-Diabetikern hat wesentliche Vorteile gegenüber der konventionellen Insulintherapie mit mehrmals täglichen Insulininjektionen (conventional insulin treatment = CIT).
So bietet die Insulinpumpenbehandlung nicht nur ein physiologischeres Insulinsubstitutionsprofil.

Langzeitbeobachtungen unter der Behandlung mit CSII zeigen, daß eine weitgehende Normalisierung der Blutglucosespiegel und des HbA1 auch bei konventionell schlecht einstellbaren Patienten möglich ist (44,52,54, 55,61,67,68,74,8o).

Auch die Normalisierung von Hormonparametern wurde beschrieben. So zeigten z.B. Tamborlane W. et al., daß unter CSII die Katecholaminantwort auf Körperarbeit normalisiert werden kann (88).

Die unter CSII erzielten Erfolge hinsichtlich der Stoffwechselführung berechtigen darüber hinaus zu der Hoffnung, daß bei rechtzeitigem Therapiebeginn das diabetische Folgesyndrom möglicherweise verhindert, zumindest aber dessen Beginn hinausgezögert werden kann.

Über die Beeinflussung von bei Therapiebeginn bereits vorhandenen diab. Spätkomplikationen durch CSII sind in der Vergangenheit widersprüchliche Ansichten veröffentlicht worden (13,25,38,41,45,47,66,89,93,99, 1oo). Neuere Multicenter Studien geben Hinweise darauf, daß eine unter CSII längerfristig normnahe Stoffwechseleinstellung einen günstigen Effekt auf die diab. Nephropathie (54) und die diab. Neuropathie (42, 69) haben kann, wohingegen besonders die morphologischen Änderungen an der Retina auf CSII offensichtlich genausowenig anzusprechen scheinen, wie auf CIT (54,55,57,72).

Die Behandlung mit kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion ist jedoch nicht ohne Risiko.

Zwar konnte die Gesamtzahl schwerer metabolischer Entgleisungen unter CSII dank intensiver Patientenschulung und enger Zusammenarbeit zwischen Betreuern und Patienten während der Behandlung deutlich reduziert werden (48,81).

Besonders die Hypoglykämie als wichtigste Akutkomplikation jeder Form der Insulintherapie ist jedoch auch unter CSII nicht immer vermeidbar.

Es ist in diesem Zusammenhang unwesentlich, ob die Häufigkeit biochemischer Hypoglykämien (= BG < 4o mg/dl) unter CSII größer oder klei-

ner ist als unter CIT. Die Literatur gibt zu diesem Punkt keine eindeutige Auskunft (16,54,82,1o1). Vor dem Hintergrund, daß, wie neuere Untersuchungen zeigen (3,54), gerade die vital bedrohenden, schweren und schwersten Formen der Hypoglykämie (die Literatur reicht bis zur Schilderung von Todesfällen (3,48,59,81,1o1)) unter kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion eher etwas häufiger sind, als unter konventioneller Insulintherapie, muß in jedem Fall der Erforschung der Ursachen für Unterzuckerungsreaktionen unter CSII größte Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Pumpendefekte kommen als Ursachen für Hypoglykämien unter Pumpentherapie praktisch nicht in Betracht. Zwar ist theoretisch eine Überfunktion der Insulinpumpe mit Hypoglykämiefolge denkbar; die Praxis zeigt jedoch, daß es bei Pumpendefekten fast immer zu einem Insulinmangel kommt. Auch Schäden am Reservoirkathetersystem oder lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle bewirken durch unzureichende Insulinzufuhr aus dem Insulinreservoir bzw. Resorptionsbehinderung des Insulins aus dem Subkutandepot eher Hyperglykämien.

Für Hypoglykämie sind meist gravierende Diätfehler oder falsche Therapieanpassung die Auslöser (3,48,59,81,1o1).

Eine wichtige Rolle bei der Verursachung von Hypoglykämien kann auch Muskelarbeit bei unveränderter Insulintherapie spielen, wie durch zahlreiche Arbeiten über die Hypoglykämiegefahr bei CIT und Körperarbeit belegt ist.

Wenige Untersuchungen hingegen liegen bislang vor über die Hypoglykämiegefahr bei Muskelarbeit während kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion (CSII). Insbesondere über die Abhängigkeit des Hypoglykämierisikos von der Höhe der bei Körperarbeit subkutan applizierten Basalrate herrscht noch Unklarheit.

Es soll daher mit dieser Studie versucht werden, die Frage zu beantworten, ob bei einer nach klinischen Kriterien ermittelten Insulinbasalrate ein erhöhtes Hypoglykämierisiko als Folge einer im Patientenalltag vorkommenden, kurzdauernden, anstrengend empfundenen Arbeitsbelastung

besteht. Um unter möglichst standardisierten Bedingungen arbeiten zu können, sollen dabei Effekte eines Körpertrainings oder einer vorausgehenden Nahrungsaufnahme ausgeschlossen werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten (Tabelle 1)

Untersucht wurden 11 untrainierte männliche Typ-I-Diabetiker, die unter ambulanter Betreuung im Diabetesforschungsinstitut im Mittel seit 164 Tagen mit kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion (CSII) behandelt worden waren. Bei allen Probanden hatte sich die Stoffwechseleinstellung unter CSII deutlich gebessert: so war die mittlere Blutglucose (MBG) von 189 ± 17,4 mg/dl ($\bar{x}$ ± SEM) unter konventioneller Therapie (CIT) auf 116 ± 7,1 mg/dl unter CSII-Therapie gefallen. Entsprechend war das HbA1 von 1o,9 ± o,7 % ($\bar{x}$ ± SEM) auf 9,1 ± o,5 % gesunken. Die aus einem am Versuchstag erstellten BG-Tagesprofil errechnete MBG betrug 125 ± 8,7 mg/dl ($\bar{x}$ ± SEM).

Das stimulierte C-Peptid war bei allen Probanden < 0,3 ng/ml. Das mittlere Alter betrug 28 Jahre (17-41). Das mittlere relative Körpergewicht nach Broca lag bei 99,9 % (88-112,5).

Ein Diabetes mellitus war bei den Probanden im Mittel seit 11 Jahren (3-22) bekannt. Bei vier der elf Probanden lagen Symptome eines diab. Spätsyndromes vor. Alle vier Probanden hatten eine Retinopathia diab. (RD), bei dreien fand sich eine sensomotorische Polyneuropathia diab. (PNP), bei zweien zusätzlich eine autonome diab. Neuropathie (ANP), bei einem eine Nephropathia diab. (NP).

Insulin-Antikörper ließen sich bei keinem der Probanden nachweisen. Zum Zeitpunkt des Tests hatte kein Proband einen akuten Infekt.

Die Teilnahme am Versuch wurde von der Einwilligungserklärung der Probanden nach umfassender Aufklärung über die möglichen Risiken abhängig gemacht.

UNIV. LEIDEN MED.

2.2. Insulininfusionssysteme und Insulinpräparate

Die Probanden wurden mit verschiedenen Insulininfusionspumpen und Alt-Insulin unterschiedlicher Hersteller behandelt.

Tabelle 2: Insulininfusionssysteme und Insulinpräparate

	Pumpentyp	Insulinpräparat
H.F.	Promedos - E 1	Insulin-S-Hoechst
W.T.	Autosyringe As6c	Insulin Velasulin Nordisk
M.P.	Mill-Hill 1oo1 HM	Insulin Velasulin Nordisk
H.G.	Promedos - E 1	Insulin-S-Hoechst
J.K.	Promedos - E 1	Insulin-S-Hoechst
H.E.	CPI 91oo	Porc-Insulin Lilly U 1oo
J.B.	Mill-Hill 1oo1 HM	Insulin Velasulin Nordisk
G.M.	CPI 91oo	Porc-Insulin Lilly U 1oo
H.J.	Mill-Hill 1oo1 HM	Insulin Velasulin Nordisk
G.P.	Promedos - E 1	Insulin-S-Hoechst
U.A.	Promedos - E 1	Insulin-S-Hoechst

Die Applikation des Insulins erfolgte über einen Butterflykatheter, dessen Nadel subkutan in der Bauchdecke lag.

Zum Zeitpunkt des Tests waren alle Pumpen und die Kathetersysteme funktionstüchtig, lokale Reaktionen an der Hauteinstichstelle lagen nicht vor.

2.3. Ermittlung der Basalrate (BR)

Die während des Tests subkutan applizierte Basalrate (BR) war bei jedem Probanden aufgrund klinischer Einstellungskriterien vor Testbeginn ermittelt worden und wurde unverändert übernommen. Sie wurde so gewählt, daß:

- die morgendlichen BG-Nüchternwerte 6o-13o mg/dl betrugen
- die nächtliche BG über 6o mg/dl lag (85).

2.4. Versuchsplan (Abb. 1)

Nach stationärer Aufnahme am Vortag und Kontrolle der Einstellungsqualität durch Erstellung eines Blutglucosetages- und -nachtprofiles durchlief jeder Proband ein zweitägiges Testprogramm.

Nach Wecken der Probanden um 6.15 Uhr wurde um 6.3o Uhr ein Venenverweilkatheter in eine Unterarmvene gelegt. Der Test begann um 7.oo Uhr.

Am ersten Tag erfolgte der Kontrollversuch, während dessen sich die Probanden ruhig sitzend im Testraum aufhielten. Am zweiten Tag wurde eine präprandiale körperliche Belastung auf dem Fahrradergometer mit zwei Belastungsintervallen à 15 Minuten und einer Pause von 5 Minuten durchgeführt. Eine Pulsfrequenz von 12o/Min. im steady state wurde bei vorgegebener Pedalumdrehungszahl von 5o/Min. durch individuelle Einstellung der Leistung in Watt erreicht.

Die in ambulanter Überwachung ermittelte Diät und Insulindosierung wurden beibehalten. Die letzte Mahlzeit vor Versuchsbeginn nahmen die Probanden jeweils am Vorabend um 2o.3o Uhr in Form der Spätmahlzeit ein. In der Nacht vor dem Test und während des Tests wurde ausschließlich die übliche Basalrate subkutan appliziert.

Die Messung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz sowie die Blutentnahme zur Bestimmung von Blutglucose, Laktat, Pyruvat, freiem Insulin, Adrenalin, Noradrenalin und Glukagon erfolgten, beginnend 5 Minuten vor Ergometerbeginn, zu zuvor definierten Zeitpunkten (siehe Abb. 1).

2.5. Laborparameter

Es wurden die Blutglucose (BG), das Laktat und Pyruvat, das freie immunoreaktive Insulin (FIRI), das Adrenalin und Noradrenalin sowie das Glukagon im peripher-venösen Blut bestimmt.

2.6. Labormethoden

2.6.1. Blutglucose:

Hexokinasemethode im Hämolysat mit Hilfe eines "kinetic analyzer"
Normbereich: 7o - 1oo mg/dl
Variationskoeffizient bei 1o-fach-Bestimmung: 2,5 - 4,8 %

2.6.2. Laktat:
enzymatisch nach Bergmeier
Normbereich: 412 - 744 µmol/l
Method. Fehlerbreite: ± 3,3 %

Pyruvat:
enzymatisch nach Bergmeier
Normbereich: 32 - 56 µmol/l
Method. Fehlerbreite: ± 3,8 %

2.6.3. Freies immunoreaktives Insulin (FIRI):
radioimmunologische Bestimmung unter Verwendung des "Phadeseph Insulin RIA KIT"; isolierte Erfassung des freien Insulins durch Mischen des Serums mit einer Trennlösung (25 g PEG + 75 g Phosphat-Puffer pH 7,4) im Verhältnis 1:1 und anschließendes Zentrifugieren.
Normbereich: 1o µE/ml
Inter-Assay-Varianz: 13,8 %
Intra-Assay-Varianz: 4,o %

2.6.4. Adrenalin:
radioenzymatische Bestimmung unter Verwendung des "CAT-A-KIT" (Upjohn)
Normbereich: 2o - 6o pg/ml
Inter-Assay-Varianz: 8,o %
Intra-Assay-Varianz: 6,9 %

Noradrenalin:
radioenzymatische Bestimmung unter Verwendung des "CAT-A-KIT" (Upjohn)
Normbereich: 16o - 3oo pg/ml
Inter-Assay-Varianz: 9,o %
Intra-Assay-Varianz: 7,8 %

2.6.5. Glukagon:
radioimmunologische Bestimmung in Anlehnung an Unger; Modifikation nach Drost unter Verwendung des Antikörpers K 3o (28)
Normbereich: 74 - 122 pg/ml
Inter-Assay-Varianz: 7,3 %
Intra-Assay-Varianz: 4,o %

2.6.2. Laktat:
enzymatisch nach Bergmeier
Normbereich: 412 - 744 µmol/l
Method. Fehlerbreite: ± 3,3 %

Pyruvat:
enzymatisch nach Bergmeier
Normbereich: 32 - 56 µmol/l
Method. Fehlerbreite: ± 3,8 %

2.6.3. Freies immunoreaktives Insulin (FIRI):
radioimmunologische Bestimmung unter Verwendung des "Phadeseph Insulin RIA KIT"; isolierte Erfassung des freien Insulins durch Mischen des Serums mit einer Trennlösung (25 g PEG + 75 g Phosphat-Puffer pH 7,4) im Verhältnis 1:1 und anschließendes Zentrifugieren.
Normbereich: 1o µE/ml
Inter-Assay-Varianz: 13,8 %
Intra-Assay-Varianz: 4,o %

2.6.4. Adrenalin:
radioenzymatische Bestimmung unter Verwendung des "CAT-A-KIT" (Upjohn)
Normbereich: 2o - 6o pg/ml
Inter-Assay-Varianz: 8,o %
Intra-Assay-Varianz: 6,9 %

Noradrenalin:
radioenzymatische Bestimmung unter Verwendung des "CAT-A-KIT" (Upjohn)
Normbereich: 16o - 3oo pg/ml
Inter-Assay-Varianz: 9,o %
Intra-Assay-Varianz: 7,8 %

2.6.5. Glukagon:
radioimmunologische Bestimmung in Anlehnung an Unger; Modifikation nach Drost unter Verwendung des Antikörpers K 3o (28)
Normbereich: 74 - 122 pg/ml
Inter-Assay-Varianz: 7,3 %
Intra-Assay-Varianz: 4,o %

2.7. Kreislaufüberwachung

2.7.1. Blutdruck:
Messung nach Riva-Rocci

2.7.2. Pulsfrequenz:
Ermittlung mit Hilfe eines EKG-Rhythmusstreifens

2.8. Statistik
Arbeitsbelastung, Puls und Blutdruck sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung der Einzelwerte vom Mittelwert ($\bar{x} \pm SD$), alle anderen Parameter als Mittelwert ± Standardabweichung des Mittelwertes ($\bar{x} \pm SEM$).

Die Signifikanzprüfung erfolgte über den T-Test für gepaarte Stichproben.

3. Ergebnisse

3.1. Basalrate am 1. und 2. Versuchstag

Die Basalrate variierte interindividuell zwischen 15 und 39 IE Insulin/die (range); der Mittelwert betrug 25,68 ± 2,625 IE/die ($\bar{x}$ ± SEM).

Auf das mittlere Körpergewicht umgerechnet lag die Basalrate bei o,351 IE Insulin/kg x die. Sie entsprach damit im Mittel 53,6 % der Gesamtinsulinzufuhr.

3.2. Arbeitsbelastung auf dem Fahrradergometer am 2. Versuchstag

Die Arbeitsbelastung auf dem Fahrradergometer wurde von allen Probanden als spürbar anstrengend bewertet. Oberlastet fühlte sich jedoch keiner der Probanden; sie wurde ausnahmslos gut toleriert. Hypoglykämiesymptome traten klinisch nicht in Erscheinung.

Um im steady state eine Pulsfrequenz von 12o/Min. halten zu können, mußte im Mittel eine Leistung von 74,77 ± 14,51 Watt ($\bar{x}$ ± SD) erbracht werden (range: 55 - 1oo Watt).

3.3. Kreislaufparameter

3.3.1. Blutdruck (Abb. 2)

Die Ausgangswerte des syst. Blutdruckes waren an beiden Versuchstagen ähnlich.

Unter Ergometerbelastung stieg der syst. Blutdruck von 1o7 ± 7,9 mmHg ($\bar{x}$ ± SD) auf 131 ± 16,4 mmHg in der 3. Minute an und erreichte in der 1o. Minute des 1. Belastungsintervalles einen Maximalwert von 135 ± 13,3 mmHg.

In der Pause zwischen den Belastungsintervallen sank er auf 1o6 ± 15,1 mmHg ab.

Zu Beginn des 2. Belastungsintervalles stieg der syst. Blutdruck vergleichbar dem 1. Intervall auf 132 ± 15,5 mmHg an und blieb für die Dauer des Intervalles auf diesem Niveau. Mit dem Ende des 2. Intervalles sank er auf 1oo ± 5,2 mmHg in der 55. Minute ab. Zwischen der 55. und

der 8o. Minute blieb er konstant unter den Kontrollwerten.

Im Kontrollversuch bewegte sich der syst. Blutdruck bei einem mittleren Ausgangswert von 118 + 27,6 mmHg ($\bar{x}$ + SD) ohne signifikante Änderungen um 11o mmHg.

Der diast. Blutdruck lag unter Ergometerbelastung stets gering unter den Werten des Kontrolltages und zeigte an beiden Versuchstagen bei Mittelwerten um 7o mmHg keine wesentlichen Änderungen.

3.3.2. Pulsfrequenz (Abb. 2)

Die mittlere Pulsfrequenz war zu Beginn beider Versuchstage mit 76 + 10,9 bzw. 72 ± 9,5 Schlägen/Min. ($\bar{x}$ ± SD) ähnlich.

Unter Ergometerbelastung stieg sie von 76 ± 10,9 Schlägen/Min. ($\bar{x}$ ± SD) auf 117 ± 2,7 Schläge/Min. in der 3. Minute signifikant an und erreichte am Ende des 1. Belastungsintervalles einen Maximalwert von 121 ± 9,9 Schlägen/Min..

In der Pause sank die Pulsfrequenz rasch auf 97 ± 12,3 Schläge/Min. ab.

Ähnlich dem ersten Intervall stieg sie zu Beginn des 2. Intervalles an und fiel mit Ende der Belastung von 122 ± 1o,5 in der 4o. Minute auf 83 ± 8,5 Schläge/Min. in der 55. Minute ab. Die Pulsfrequenz bewegte sich fortlaufend bis zur 8o. Minute um diesen Wert und blieb damit konstant etwas höher, als in der Kontrolle.

Am Kontrolltag zeigte die mittlere Pulsfrequenz keine signifikanten Änderungen.

Puls und syst. Blutdruck reagierten während der Ergometerbelastung parallel.

3.4. Stoffwechselparameter

3.4.1. Blutglucose (Abb. 3)

Der mittlere Ausgangswert lag unter Ergometerbelastung mit 129 ± 1o,2 mg/dl ($\bar{x}$ + SEM) insignifikant höher, als der Vergleichswert in der Kontrolle.

Unter Ergometerbelastung sank die mittlere Blutglucose von 129 ± 1o,2 mg/dl bis zur 45. Minute gleichmäßig und signifikant auf minimal 11o + 1o,8 mg/dl ab ($p < o,oo5$). Bis zur 8o. Minute erfolgte ein insignifikanter Anstieg auf maximal 117 ± 12,o mg/dl. Der Ausgangswert wurde damit nicht wieder erreicht.

Am Kontrolltag hingegen stieg die Blutglucose kontinuierlich und signifikant von 117 ± 12,3 mg/dl ($\bar{x}$ ± SEM) auf maximal 135 ± 15,8 mg/dl in der 8o. Minute an ($p < o,o5$).

Die mittleren Blutglucosewerte waren bei vergleichender Betrachtung beider Versuchstage bis zur 45. Minute nicht signifikant verschieden. Lediglich in der 55. und 8o. Minute ließ sich eine signifikante Differenz zwischen den Blutglucosemittelwerten feststellen ($p < o,o5$).

3.4.2. Laktat (Abb. 3)

Die Ausgangswerte waren an beiden Versuchstagen ähnlich.

Unter Ergometerbelastung stieg das Laktat von 59o + 33,9 µmol/l ($\bar{x}$ ± SEM) auf maximal 1o61 + 1o7,2 µmol/l in der 2o. Minute signifikant an ($p < o,oo5$) und blieb für die Dauer der Ergometerbelastung bei Werten um 1ooo µmol/l. Mit Ende der Belastung sank der Laktatspiegel innerhalb von 15 Minuten von 993 + 128,4 auf 674 + 63,7 µmol/l ab und erreichte in der 8o. Minute mit 596 ± 43,1 µmol/l wieder das Niveau des Kontrolltages.

Am Kontrolltag ließen sich keine wesentlichen Änderungen des Laktatspiegels feststellen.

Während der Ergometerbelastung lagen die Laktatspiegel signifikant höher, als am Kontrolltag ($p < o,oo5$; $p < o,o5$).

3.4.3. Pyruvat (Abb. 3)
Die Ausgangswerte waren an beiden Versuchstagen ähnlich.

Unter Ergometerbelastung fand sich ein signifikanter Pyruvatanstieg von 54,2 ± 2,9 µmol/l ($\bar{x}$ ± SEM) auf maximal 75,8 ± 6,5 µmol/l in der 2o. Minute ($p < o,o5$). Mit Ende der Belastung sank der Pyruvatspiegel von 68,9 ± 5,1 in der 4o. Minute auf 52,3 ± 2,7 µmol/l in der 8o. Minute ab und erreichte damit das Niveau des Kontrolltages.

Am Kontrolltag fanden sich keine wesentlichen Änderungen des Pyruvatspiegels.

Während der Ergometerbelastung lag das Pyruvat signifikant höher, als am Kontrolltag ($p < o,o1$; $p < o,o1$).

3.5. Hormonparameter

3.5.1. Freies immunoreaktives Insulin (FIRI), (Abb. 4)
Die Ausgangswerte waren an beiden Versuchstagen ähnlich.

Unter Ergometerbelastung fand sich ein gleichmäßiger, signifikanter Anstieg des freien Insulins von 23 ± 2,6 µE/ml ($\bar{x}$ ± SEM) auf maximal 29 ± 2,2 µE/ml am Belastungsende ($p < o,o5$). Nach der Ergometerbelastung erfolgten geringe, unsystematische Schwankungen des Insulinspiegels.

Am Kontrolltag schwankte das freie Insulin unwesentlich zwischen 22 ± 2,5 µE/ml ($\bar{x}$ ± SEM) bei Versuchsbeginn, 26 ± 3,1 µE/ml in der 2o. und 22 ± 2,8 µE/ml in der 8o. Minute.

Das freie Insulin lag in der 4o. Minute und am Ende des Versuches unter Ergometerbelastung signifikant höher, als am Kontrolltag ($p < o,oo5$).

An beiden Versuchstagen lag der Spiegel des freien Insulins über dem Normbereich.

3.5.2. Noradrenalin (Abb. 4)
Die Ausgangswerte waren an beiden Versuchstagen ähnlich.

Unter Ergometerbelastung stieg der Noradrenalinspiegel rasch und signifikant von 295 ± 33,4 pg/ml ($\bar{x}$ ± SEM) über 434 ± 29,7 in der 2o. Minute auf maximal 472 ± 43,2 pg/ml am Belastungsende an ($p < o,oo5$). Danach fiel er bis zur 55. Minute rasch zum Ausgangswert ab.

Am Kontrolltag fiel ein kontinuierlicher, langsamer, signifikanter Anstieg des Noradrenalinspiegels von 3o9 ± 32,5 pg/ml ($\bar{x}$ ± SEM) auf maximal 377 ± 36 pg/ml in der 8o. Minute auf ($p < o,o5$).

Die am Kontrolltag gemessenen Noradrenalinspiegel lagen im obersten Grenzbereich bzw. gering oberhalb des Normbereiches.

Unter Ergometerbelastung lagen die Noradrenalinspiegel signifikant höher, als am Kontrolltag ($p < o,o5$ in der 4o. Minute), am Versuchsende jedoch signifikant niedriger ($p < o,o5$ in der 8o. Minute).

3.5.3. Adrenalin (Abb. 4)
Die Ausgangswerte waren an beiden Versuchstagen ähnlich.

Unter Ergometerbelastung stieg das Adrenalin langsam, aber signifikant von 43 ± 13,4 pg/ml ($\bar{x}$ ± SEM) auf maximal 86 ± 16,7 pg/ml in der 4o. Minute an ($p < o,o5$). Nach Belastungsende sank der Adrenalinspiegel auf 56 ± 9,6 pg/ml in der 8o. Minute ab.

Am Kontrolltag hingegen ließen sich keine wesentlichen Änderungen des Adrenalinspiegels feststellen.

Lediglich am Ende der Ergometerbelastung lagen die Adrenalinspiegel signifikant höher, als am Kontrolltag.

3.5.4. Glukagon (Abb. 5, Abb. 6, Tabelle 3)

Die mittleren Glukagonplasmaspiegel lagen an beiden Versuchstagen deutlich oberhalb des Normbereiches.

Dabei waren die mittleren Ausgangswerte am Versuchstag mit Ergometerbelastung mit 155 + 3o,6 pg/ml ($\bar{x} \pm$ SEM) signifikant höher, als am Kontrolltag mit 132 $\pm$ 26,7 pg/ml ($p < o,o5$).

Unter Ergometerbelastung und in Ruhe schwankten die Glukagonspiegel unsystematisch und insignifikant.

Bei der Darstellung der Glukagoneinzelwerte vor und nach Ergometerbelastung fiel auf:

1. Die Glukagonplasmaspiegel vor und nach Ergometerbelastung differierten interindividuell erheblich.
2. Bei 5o % der Probanden lagen die Glukagonspiegel vor und nach Ergometerbelastung im Normbereich, bei 5o % der Probanden deutlich über dem Normbereich, ohne daß eine Zuordnung zur Einstellungsqualität feststellbar war.
3. Bei den Probanden mit unter CSII normalisierter mittlerer Blutglucose (MBG) und normalisiertem HbA1 (Tabelle 3, Nr.1-5) war in 4 von 5 Fällen ein Glukagonanstieg unter Ergometerbelastung feststellbar. Eine autonome diab. Neuropathie (ANP) konnte bei keinem der genannten Probanden festgestellt werden.
   Dagegen fand sich bei den Probanden mit zwar normalisierter mittlerer Blutglucose (MBG), aber noch deutlich erhöhtem HbA1 (Tabelle 3, Nr.6-1o), nur in 1 von 5 Fällen ein Glukagonanstieg unter Belastung. Bei diesem Probanden war der Diabetes mellitus erst seit 3 Jahren bekannt und keine autonome diab. Neuropathie (ANP) nachweisbar.
   Bei den 3 Probanden mit Glukagonplasmaspiegelabfall unter Körperarbeit (Tabelle 3, Nr.8-1o) bestand dagegen der Diabetes mellitus bereits mindestens 1o Jahre, und eine autonome diab. Neuropathie (ANP) lag in 2 von 3 Fällen vor.

4. Diskussion

4.1. Erörterung des theoretischen Hintergrundes

4.1.1. Bedeutung der Muskelarbeit für die Therapie des Diabetes mellitus

Der Anteil des Muskelgewebes an der Gesamtkörpermasse beträgt 3o - 4o %. Die Muskulatur beansprucht je nach Funktionszustand 2o - 9o % des Herzminutenvolumens und der Gesamtsauerstoffaufnahme. Diese Zahlen zeigen einen bedeutenden Einfluß des Muskelgewebes auf den Stoffwechsel in Abhängigkeit vom Aktivitätszustand.

Da das Muskelgewebe große Mengen Kohlenhydrate in Form von Glykogen speichern und bei Energiebedarf wieder freisetzen kann, da es neben Laktat und Pyruvat auch Aminosäuren an das Blut abgibt und damit regulierend in die Glukoneogenese eingreift, ist der Muskelstoffwechsel in Ruhe und unter Körperarbeit für die Glucosehomöostase und damit die Therapie des Diabetes mellitus von besonderer Bedeutung.

Chauveau, Kaufmann, Quinquaud et al. (18,19,73) konnten bereits im vorigen Jahrhundert im Tierversuch nachweisen, daß unter Muskelarbeit der Glucose- und Sauerstoffverbrauch des Muskels ansteigt. Wahren, Ahlberg, Felig et al. (1,31,97) quantifizierten diese Ergebnisse mit der Feststellung, daß der Muskelglucoseverbrauch sich je nach Arbeitsintensität auf das 7 - 4o-fache des Ruheumsatzes erhöht. Drost et al. und Berger et al. (5,29,71) zeigten, daß beim Gesunden und beim kompensierten Diabetiker der unter Körperarbeit erhöhte Glucoseverbrauch der Muskulatur zur Senkung der Blutglucose führt, wobei der Abfall des Blutglucosespiegels beim kompensierten Diabetiker größer ist, als beim Gesunden.

Nicht zuletzt wegen der Senkung der Blutglucose wurde Muskelarbeit schon früh Bestandteil der Diabetestherapie. Vor hundert Jahren hob Bouchardat (12) ihren Nutzen zur Kontrolle der diab. Glucosurie hervor. Joslin (46) bezeichnete die Muskelarbeit neben Diät und Insulin als dritte Säule der Diabetestherapie.

Mit Einführung des Insulins und anderer blutglucosesenkender Medikamente

verlor die Muskelarbeit als therapeutisches Prinzip beim Diabetes mellitus zwar vorübergehend an Bedeutung. Seit man den Zusammenhängen zwischen körperlicher Inaktivität, Überernährung und Diabetes mehr Beachtung schenkt, hat Körperarbeit in der Therapie des Diabetes mellitus jedoch eine feste Funktion. Ihre systematische Erforschung zeigte, daß sie jedoch nicht nur die Blutglucose senken, sondern bei Diabetikern mit schlecht eingestelltem Stoffwechsel auch zu hyperglykämischen Entgleisungen führen kann (5). Die Erkenntnis hatte zur Folge, daß die Indikation für die therapeutische Nutzung von Muskelarbeit beim Diabetes mellitus differenzierter gestellt wurde. So hoben Berger et al. (4,5) die Muskelarbeit als ideale Therapieergänzung vor allem beim stabilen Typ-II-Diabetiker heraus. Beim stoffwechsellabileren, juvenilen Diabetiker hingegen empfahlen sie Muskelarbeit nur bei bekannt guter Stoffwechseleinstellung und engmaschiger Stoffwechselüberwachung.

Daraus ergibt sich zusammenfassend, daß Muskelarbeit einen erheblichen, mit dem Aktivitätszustand variierenden Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel hat und somit von großer Bedeutung bei der Therapie des Diabetes mellitus ist.

Sie erhöht den Glucoseverbrauch auf das Vielfache des Ruheumsatzes.

Beim Gesunden bleibt die Blutglucose unter Körperarbeit infolge einer effizienten Regulation weitgehend konstant (51). Unter Insulintherapie sinkt sie ab, kann jedoch beim dekompensierten Diabetiker unter Muskelarbeit auch ansteigen.

Muskelarbeit wird für den stabilen Typ-II-Diabetiker als Therapieergänzung gefordert. Beim Typ-I-Diabetiker sollte sie hingegen von einer engmaschigen Stoffwechselkontrolle abhängig gemacht werden.

4.1.2. Problematik der hormonellen Gegenregulation beim insulinpflichtigen Diabetiker und Frage nach der Beeinflussung der Stoffwechselregulation durch kontinuierliche exogene Insulinzufuhr während Körperarbeit

Beim Gesunden ist die Glucosehomöostase unter Körperarbeit Folge komplexer hormoneller Regulationsmechanismen, die neben dem Abfall der Insulinsekretion auch den Anstieg kontrainsulinärer diabetogener Hormone wie Glukagon, Katecholamine, Cortisol und STH beinhaltet. Dabei scheint die Sekretionsänderung von Insulin, Glukagon und Katecholaminen einen direkten Effekt auf die Bereitstellung energieliefernder Substrate zu besitzen, während die Cortisol- und STH-Sekretion nach Cryer et al. (24), Gerich et al. (36), Bratusch-Marrain (14) und Berchthold et al. (5) eher einen permissiven Effekt für die Wirkung anderer Hormone hat.

Nach Angabe verschiedener Autoren können beim Diabetiker speziell die Glukagonsekretion (2,11,24,28,35,4o,77,84) und die Katecholaminsekretion (11,2o,24,4o) gestört sein, wodurch Stoffwechselentgleisungen begünstigt werden können. Bolli et al. (11) zeigten, daß in Abhängigkeit von der Diabetesdauer der physiologische Glukagonanstieg infolge eines Blutglucoseabfalles zunächst vermindert wird und schließlich völlig ausbleibt bei noch normaler Adrenalinantwort. Sistiert nach längerer Krankheitsdauer auch die Adrenalinantwort, so besteht nach forciertem Glucoseumsatz (9,11,1o1) die Gefahr prolongierter Hypoglykämie.
Glukagon ist in der Akutphase der hormonellen Regulation nach einem Blutglucoseabfall das wichtigste Hormon. Bei intakter Glukagonantwort vermag es allein die Blutglucose zu normalisieren. Der Anstieg des Plasmaadrenalinspiegels wird nur bei unzureichender Glukagonantwort bedeutend (36).
Der Mechanismus für das Ausbleiben zunächst der Glukagon-, dann der Adrenalinantwort ist noch nicht völlig geklärt (27). Während als Ursache für den ausbleibenden Adrenalinanstieg im Plasma eine sich im Laufe der Diabeteskrankheit entwickelnde autonome diab. Neuropathie (ANP) sehr wahrscheinlich ist (17,24,4o,6o), bestehen über die Gründe für die Entwicklung einer defekten Glukagonantwort unterschiedliche Auffassungen. Einige Autoren (17,24,4o,6o) halten eine ANP als Pathomechanismus für durchaus möglich, andere (11,3o,65,98) schließen diese als Ursache jedoch weitgehend aus.

Cochran (23), Nikkilä (63), Hunter (43) und Reinheimer et al. (76) zeigten bereits in den 6o-iger Jahren, daß Muskelarbeit beim Gesunden keinen Anstieg oder einen unterschiedlich starken Abfall der Insulinkonzentration im strömenden Blut bewirkt. Heute ist die Verminderung der Insulinspiegel im Blut unter Muskelarbeit gesichert (4,26,5o,92,96), wobei Pruett et al. (71) die Abhängigkeit von der Arbeitsintensität herausstellten. Als Mechanismus wird vornehmlich eine Hemmung der Insulinsekretion durch Katecholamine im endokrinen Pankreas diskutiert. Der Abfall des Insulinspiegels während körperlicher Arbeit ist zweckmäßig, da der vermehrte Substratbedarf der arbeitenden Muskulatur durch einen vermehrten Nachschub aus glucoseproduzierenden Organen gedeckt werden muß, was aber nur möglich ist, wenn das glucosemobilisationshemmende Insulin vermindert und die glucosemobilisierenden Hormone vermehrt sezerniert werden.

Drost wies 1977 (28) bereits darauf hin, daß juvenile Diabetiker unter konventioneller Therapie wegen des bei Muskelarbeit aus dem Injektionsdepot ständig nachdiffundierenden Insulins bezüglich der Glucosemobilisation schlechter gestellt sind als Gesunde, die bei Senkung des Insulinspiegels jederzeit Glucose per Gluconeogenese und Glykogenolyse mobilisieren können. Im Zusammenhang mit dieser Studie stellt sich insbesondere die Frage, ob durch die kontinuierliche Applikation einer Insulinbasalrate das physiologische Absinken des Plasmainsulinspiegels noch stärker als unter konventioneller Insulintherapie behindert oder sogar ein unphysiologischer Anstieg des Insulinspiegels induziert wird.

Andererseits muß erörtert werden, ob durch die im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie unter CSII beschriebenen niedrigeren peripheren Insulinspiegel (78,92) eine geringere Inhibition der gegenregulatorischen Gluconeogenese und Glykogenolyse erreichbar ist.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase unter Körperarbeit durch komplexe hormonelle Regulationsmechanismen erfolgt.

Dem unter Körperarbeit physiologischen Absinken der Insulinsekretion und Ansteigen kontrainsulinärer Hormone (in der Akutphase der Gegen-

regulation vor allem Glukagon und Adrenalin) steht die fortlaufende Insulinapplikation bei CSII und die bei Diabetikern möglicherweise defekte Glukagon- und Katecholaminsekretion gegenüber.

Es muß geprüft werden, ob bei niedrigem basalem Insulinspiegel unter CSII eine geringere Inhibition der gegenregulatorischen Glucosemobilisation erreichbar ist.

4.1.3. Frage nach der Beeinflussung der Insulinresorption aus dem s.c.-Depot durch Muskelarbeit

Es ist bekannt, daß die hypoglykämisierende Wirkung einer Arbeitsbelastung im Anschluß an eine Insulininjektion wesentlich intensiver ausfällt, als man bei der Addition der blutzuckersenkenden Effekte der Muskelarbeit und des Insulins erwarten würde. Diese Potenzierung s.c. oder i.m. applizierten Insulins durch Muskelarbeit (15,49,56) führten Vranic et al. 1974 (95) tierexperimentell auf die beschleunigte Resorption des exogenen Insulins in die Zirkulation durch die hämodynamischen Auswirkungen der Muskelarbeit zurück.

Untersuchungen am Menschen zu diesem wichtigen klinischen Problem brachten unterschiedliche Ergebnisse. Während Berger et al. (6) beim konventionell therapierten Typ-I-Diabetiker unter Beinarbeit eine Resorptionsbeschleunigung aus dem subkutanen Insulindepot am Bein fanden, konnten Kemmer et al. (5o) bei vergleichbarem Design keine Änderung der Insulinresorption feststellen.

Hinsichtlich der Insulinresorption aus dem s.c.-Depot in der Bauchdecke bei Beinarbeit fanden Koivisto et al. (53) beim Typ-I-Diabetiker keine Veränderung der Resorption, wohingegen Süsstrunk et al. (86) beim Gesunden, sonst aber vergleichbaren Versuchsbedingungen, eine beschleunigte Resorption feststellten.

Die Präsenz oder das Fehlen von Insulin-Antikörpern, die Wahl des Injektionsortes, die Auswahl des Insulinpräparates als auch die Meßmethode zur Bestimmung der Resorptionsquote können als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse herangezogen werden.

Sicherlich beeinflußt Körperarbeit in Abhängigkeit von der Arbeitsleistung die Insulinresorption aus dem Subkutandepot. Unter welchen Umständen dies im Einzelnen erfolgt, ist jedoch noch weitgehend unklar. Möglicherweise kann die kontinuierliche subkutane Infusion einer Insulinbasalrate bei gleichzeitiger Körperarbeit einen neuen Aspekt in die Diskussion um die Insulinresorption aus dem Subkutandepot bei Körperarbeit einbringen.

4.2. Ergebnisbesprechung

4.2.1. Arbeitsbelastung und Kreislaufparameter (Abb. 2)

Es ist bekannt, daß der Stoffwechsel trainierter und untrainierter Personen auf Arbeitsbelastung unterschiedlich reagiert und das die Vorernährung für Stoffwechselreaktionen unter Körperarbeit von entscheidender Bedeutung ist (4).

Um den akuten Effekt einer Muskelarbeit auf den Stoffwechsel unter möglichst uniformen Bedingungen erfassen zu können, wurden daher ausschließlich untrainierte männliche Probanden morgens früh vor der ersten Mahlzeit getestet.

Da unter submaximaler und maximaler Arbeitsbelastung Stresseinwirkungen auf die hormonelle Regulation nicht auszuschließen sind (4), wurde eine milde Fahrradergometerbelastung gewählt. Sie wurde als Intervallbelastung ausgelegt, da eine im Alltag des Diabetikers vorkommende körperliche Belastung simuliert werden sollte und die Intervallbelastung dem eher entspricht, als eine Dauerbelastung.

Die mittlere Arbeitsleistung von 74,77 $\pm$ 14,51 Watt ($\bar{x} \pm$ SD), der Pulsanstieg von 76 $\pm$ 1o,9 Schlägen/Min. auf 119,6 $\pm$ 2,8 ($\bar{x} \pm$ SD) im steady state sowie der mäßige Anstieg des systolischen Blutdruckes von 1o7 $\pm$ 7,9 mmHg auf 135 $\pm$ 13,3 ($\bar{x} \pm$ SD) sprechen für eine mittlere körperliche Belastung, wie sie im Alltag des Diabetikers durchaus vorkommen kann.

Die objektiven Parameter decken sich mit der subjektiven Wertung der Ergometerbelastung durch die Probanden als eine zwar anstrengende, aber durchaus zu tolerierende Körperarbeit.

Die geringen Laktat-Anstiege können als ein weiteres Kriterium für eine eher milde körperliche Belastung gewertet werden.

4.2.2. Blutglucose (Abb. 3)

Nach Berger et al. (6) sind die Änderungen des Blutglucosespiegels unter Muskelarbeit beim Gesunden dank einer sensiblen Abstimmung von Glucosemobilisation aus speichernden Organen und Glucoseaufnahme ins arbeitende Muskelgewebe nur gering. Unter Insulintherapie ist der Abfall der Blutglucose um so stärker, je höher der Ausgangsblutzucker ist. Bei Blutglucoseausgangswerten von > 325 mg/dl steigt die Blutglucose unter Körperarbeit sogar an, was nach Berger et al. (5) in einem bei Insulinmangel bestehenden Ungleichgewicht zwischen enthemmter Glucosefreisetzung aus speichernden Organen einerseits und einer nur geringen peripheren Glucoseaufnahme in das Muskelgewebe andererseits begründet ist. Eine minimale Insulinmenge wird dabei als eine Voraussetzung für jegliche Glucoseaufnahme in das arbeitende Muskelgewebe gefordert (Hypothese vom permissiven Effekt geringer, an sich pharmakologisch uneffektiver Insulinmengen (Berger et al. (7))).

Es besteht also eine direkte Beziehung zwischen der Qualität der metabolischen Ausgangssituation und dem Stoffwechseleffekt einer Körperarbeit.

Der in diesem Stoffwechseltest festgestellte Blutglucoseabfall von 129 $\pm$ 1o,2 mg/dl auf minimal 11o $\pm$ 1o,8 ($\bar{x} \pm$ SEM) kurz nach Ende der Ergometerbelastung ist zwar signifikant, aber gering. Die mittlere Blutglucose bleibt eindeutig im Normbereich (51).

Berger et al. (5) fanden bei gesunden Probanden und ähnlichem Versuchsaufbau einen Blutglucoseabfall, der dem Ergebnis dieser Studie entspricht, so daß von fast physiologischen Verhältnissen gesprochen werden kann. Prinzipiell bedarf diese These einer Erhärtung durch einen Kontrollversuch mit gesunden Probanden, der jedoch in dieser Arbeit nicht vorgesehen war. In jedem Fall ist der in diesem Test festgestellte Abfall der Blutglucose deutlich geringer, als Berger et al. (5) und Drost et al. (29) bei konventionell behandelten juvenilen Diabetikern unter vergleichbarer Belastung feststellen konnten.
Auch Viberti et al. (92) fanden bei CSII-behandelten Diabetikern einen signifikant geringeren Blutglucoseabfall, als bei Diabetikern unter optimierter konventioneller Therapie. Allerdings hat Viberti eine post- und

nicht präprandiale Ergometerbelastung mit 1oo anstelle 75 Watt durchgeführt.

Unter der Prämisse, daß unter CSII i.d.R. eine bessere Stoffwechseleinstellung erreicht wird, als unter CIT, stützt das Ergebnis dieses Tests also die These, daß sich die Blutglucosespiegeländerungen unter Körperarbeit bei Diabetikern mit zunehmender Qualität der Stoffwechselführung den physiologischen Verhältnissen annähern.

Es liegt nahe anzunehmen, daß der im Vergleich zur konventionellen Insulinsubstitution unter CSII-Therapie niedrigere periphere Insulinspiegel (siehe 4.2.4.) maßgeblich hierfür verantwortlich ist. Angesichts der Tatsache, daß bei Hyperinsulinismus die Aktivierung von Gluconeogenese und Glykogenolyse als Antwort auf einen erhöhten Glucoseverbrauch praktisch nicht möglich ist, erscheint es logisch, daß niedrigere Insulinspiegel eine geringere Inhibition der Glucosemobilisation bewirken müßten. Vieles spricht dafür (so auch der allmähliche Wiederanstieg der Blutglucose nach Belastungsende als Zeichen einer effizienten Gegenregulation), daß eine globale Stoffwechselnormalisierung incl. aller Regulationsmechanismen durch bedarfsgerechte längerfristige Insulinsubstitution per CSII zu erreichen ist.

Ein erhöhtes Hypoglykämierisiko ist bei Typ-I-Diabetikern unter kontinuierlicher Applikation einer Insulin-Basalrate und gleichzeitiger milder, kurzdauernder Körperarbeit im Nüchternzustand nach den vorliegenden Ergebnissen nicht gegeben, da die mittlere Blutglucose auch am Ende der Ergometerbelastung mit 11o + 1o,8 mg/dl in einem Bereich liegt, der hypoglykämische Entgleisungen praktisch ausschließt.

Zu prüfen bleibt, ob der Blutglucoseabfall sich bei längerdauernder Körperarbeit fortsetzt, welche Beziehungen zur Belastungsintensität bestehen und ob eine Abhängigkeit dieser Ergebnisse von der Tageszeit feststellbar ist.

Am Kontrolltag fiel ein kontinuierlicher, signifikanter Anstieg der Blutglucose von 117 $\pm$ 12,3 mg/dl auf maximal 135 $\pm$ 15,8 ($\bar{x} \pm$ SEM) am Ende des Versuches auf. Das der Blutglucosespiegel einer gewissen Tages-

periodik unterliegt, ist bekannt. Der Anstieg der Blutglucose in den Morgenstunden auch ohne Nahrungsaufnahme entspricht dem bekannten "dawn-Phanomen". Möglicherweise spielt der am Kontrolltag feststellbare kontinuierliche und signifikante Anstieg des Noradrenalin auch eine Rolle. Hier ist eine weitere Abklärung erforderlich.

4.2.3. Laktat und Pyruvat (Abb. 3)

Das Laktat und Pyruvat steigen in dieser Studie unter Ergometerbelastung zwar signifikant an, die Blutspiegel bleiben jedoch in einem Bereich, den Drost et al. (29) für gesunde Probanden unter vergleichbaren Versuchsbedingungen feststellen konnten. Auch der L/P- Quotient liegt, verglichen mit den Ergebnissen von Berger et al. (5), im Bereich des Normalen.

Beim Diabetiker sind üblicherweise unter Körperarbeit wesentlich stärkere Anstiege vor allem des Laktats zu verzeichnen, wie von Berger et al. (5) beim Vergleich von Gesunden und Typ-I-Diabetikern unter konventioneller Therapie bei einer Fahrradergometerbelastung von 7o ± 15 Watt und einer Pulsfrequenz von 11o Schlägen/Min. beschrieben. Auch Drost et al. (29) stellten bei konventionell behandelten Diabetikern deutlich stärkere Anstiege des Laktat- und Pyruvatspiegels fest.

Daraus kann gefolgert werden, daß durch längerfristige adäquate Insulinsubstitution offensichtlich eine weitgehende Normalisierung des Muskelstoffwechsels erreichbar ist. Wie bereits von Drost et al. (29), Berger et al. (8), Hagg et al. (37) und Henning et al. (39) vorgeschlagen, kann die Normalisierung der im Insulinmangel verminderten Pyruvatoxidation als Ursache hierfür diskutiert werden.

4.2.4. Freies immunoreaktives Insulin (FIRI), (Abb. 4)

Der periphere Insulinspiegel sinkt beim Gesunden unter Körperarbeit ab (4,26,5o,71,92,96), so daß der unter Muskelarbeit erhöhte Glucosebedarf der Muskulatur durch vermehrte Glucosemobilisation aus speichernden Organen per Glykogenolyse und Gluconeogenese gedeckt werden kann.

In dieser Studie konnte unter Fahrradergometerbelastung ein geringer, aber signifikanter Anstieg des freien Insulins von 23 ± 2,6 µE/ml auf 29 ± 2,2 am Belastungsende festgestellt werden.

Eine Steigerung der Insulinresorption aus dem s.c.-Depot läßt sich damit grundsätzlich nicht ausschließen. Es muß auch in Betracht gezogen werden, daß der Anstieg des Insulinplasmaspiegels auf einer Freisetzung von an periphere Rezeptoren gebundenem Insulin unter Körperarbeit beruhen kann, wie Dieterle et al. (26) vermuten. Allerdings soll eine periphere Insulinfreisetzung allein allenfalls zu einem unbedeutenden Anstieg des freien Insulins führen. Schließlich muß auch ein unter Muskelarbeit verminderter Insulinmetabolismus diskutiert werden, den Franckson et al. (33) auf eine unter Körperarbeit verminderte Durchblutung der Leber und Niere zurückführten.

Insgesamt erscheint eine Resorptionsbeschleunigung aus dem s.c.-Depot als Ursache für den festgestellten Anstieg des freien Insulins zwar am wahrscheinlichsten, was sich mit dem Ergebnis einer Arbeit von Süsstrunk et al. (86) deckt, einer Arbeit von Koivisto et al. (53) jedoch widerspricht (siehe unter 4.1.3.).

Der Beweis einer Resorptionsbeschleunigung s.c.-applizierten Insulins durch Körperarbeit ist mit diesem Design jedoch nicht zu führen. Auch lassen sich keine näheren Angaben über den Mechanismus machen. Eine weitere Abklärung ist hier erforderlich.

Es ist zunächst erstaunlich, daß sich trotz der kontinuierlichen subkutanen Infusion einer Basalrate und trotz eines geringen, aber meßbaren unphysiologischen Anstieges des freien Insulins im Plasma unter Muskelarbeit keine Hypoglykämie einstellte.

Es kann sein, daß der Anstieg des Insulinspiegels nicht groß genug war, um einen höhergradigen Abfall der Blutglucose zu induzieren. Von größerer Bedeutung scheint jedoch zu sein, daß die Insulinspiegel bei den getesteten CSII-Patienten mit 22 - 26 µE/ml am Kontrolltag und zu Beginn der Ergometerbelastung zwar über den Normwerten, jedoch insgesamt niedriger lagen, als unter konventioneller Therapie üblicherweise feststellbar. Ähnliches stellten auch Viberti et al. (92) fest, die bei konventionell therapierten Diabetikern Insulinspiegel von bis zu 57,2 $\pm$ 15,8 µE/ml fanden, bei CSII-Patienten jedoch nur Spitzenwerte von maximal 3o,6 $\pm$ 9,8 µE/ml.

Möglicherweise ist der bei CSII weniger ausgeprägte periphere Hyperinsulinismus insofern für die festgestellte geringere Blutglucosesenkung unter Körperarbeit verantwortlich, als einerseits immer genügend Insulin zur Verfügung steht, um eine ausreichende Glucoseaufnahme in die Muskulatur zu gewährleisten, andererseits durch die relativ niedrigen Insulinspiegel eine geringere Inhibition der gegenregulatorischen Gluconeogenese und Glykogenolyse zustande kommt, als bei CIT.

Zur Abklärung der Frage, ob der festgestellte Abfall der Blutglucose auf dem zwar geringen, aber meßbaren unphysiologischen Anstieg des Plasmainsulinspiegels oder auf dem gegenüber CIT unter CSII zwar verminderten, jedoch noch feststellbaren peripheren Hyperinsulinismus beruht bzw. durch beide Faktoren bedingt ist, könnte ein vergleichbarer Stoffwechseltest mit stufenweiser Reduzierung der Basalrate bis zum Verzicht auf das Basalinsulin während der Belastungsphase durchgeführt werden. Möglicherweise stellt sich heraus, daß bei Verhinderung des unphysiologischen Anstieges des freien Insulins während der Körperarbeit die Blutglucose praktisch konstant bleibt, womit belegt würde, daß unter effektiver Behandlung des Diabetikers mit CSII praktisch physiologische Stoffwechselverhältnisse geschaffen werden können.

4.2.5. Katecholamine (Abb. 4)

Körperarbeit ist ein bekannter Stimulus für die Katecholaminsekretion.

Schaepdryer et al. (79) und v. Euler et al. (94) konnten bereits 1969 nachweisen, daß die Katecholaminausscheidung im Urin mit steigender Arbeitsbelastung zunimmt.

Spätere Arbeiten (34) belegten diese Ergebnisse. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, daß die Katecholamine die Insulinsekretion hemmen (24,7o) und die Lipolyse im Fettgewebe sowie die Glykogenolyse in der Leber stimulieren (24,7o). Es wird vermutet, daß auf den initialen Glucoseverbrauch durch Muskelarbeit eine Katecholamin-abhängige Stoffwechselumstellung erfolgt, die zum Ziel hat, den Muskelstoffwechsel auf Fettsäurekonsumption umzustellen und damit Glucose für den Hirnstoffwechsel einzusparen (4).

In der Akutphase der hormonellen Gegenregulation nach forciertem Glucoseumsatz sind die Katecholamine, hier besonders das Adrenalin, jedoch nur dann von großer Bedeutung, wenn die zur Gegenregulation allein ausreichende Glukagonantwort defekt ist (24,4o).

Beim unbehandelten Diabetiker sind die Katecholaminplasmaspiegel in Ruhe und die Katecholaminanstiege unter Körperarbeit im allgemeinen deutlich erhöht, wie Christensen et al. 197o (21) zeigten.

Spätere Studien (22) zeigten, daß die Katecholaminspiegel bei Diabetikern durch Insulintherapie deutlich gesenkt werden können. In Einzelfällen konnten Plasmaspiegel gesunder Vergleichspersonen erzielt werden.

In der vorliegenden Studie fand sich unter Ergometerbelastung ein signifikanter Anstieg des Adrenalins von 43 $\pm$ 13,4 pg/ml auf das Doppelte und des Noradrenalins von 295 $\pm$ 33,4 auf das 1,6-fache am Ende der Belastung. Die Ausgangswerte wie auch die Katecholaminplasmaspiegel am Ende des Versuchstages lagen im Normbereich.

Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit denjenigen, die Tamborlane et al. (88) 1979 bei gesunden Probanden und bei Typ-I-Diabetikern nach Normalisierung der Blutglucose durch 14-tägige CSII-Therapie unter vergleichbarer Körperarbeit (1 Watt/kg über 15 Minuten) fanden.

Ähnliche Ergebnisse stellten auch Viberti et al. (92) 1983 beim Vergleich gesunder Personen mit unter CSII gut eingestellten Typ-I-Diabetikern fest. Er fand praktisch identische Katecholaminantworten auf eine 9o Minuten postprandial durchgeführte Ergometerbelastung mit 1oo Watt über 2o Minuten bei beiden Probandengruppen.

Die in der vorliegenden Studie festgestellten Ergebnisse können damit als Bekräftigung der von Tamborlane et al. (88) aufgestellten Hypothese gewertet werden, daß die beim nicht optimal eingestellten Diabetiker noch deutlich erhöhten Katecholaminruhewerte und Katecholaminanstiege unter Körperarbeit Folge des Insulinmangels und/oder der Hyperglykämie sind und durch bedarfsgerechte Insulinsubstitution normalisiert werden können. Auch der im Normbereich verbleibende Adrenalinspiegel am Kontrolltag belegt diese Theorie.

Nicht in dieses Konzept jedoch paßt der am Kontrolltag festgestellte kontinuierliche und signifikante Noradrenalinanstieg bei einem Ausgangswert, der mit 3o9 pg/ml im oberen Grenzbereich anzusiedeln ist. Ob ein zirkadianer Sekretionsrhythmus für Katecholamine als Erklärung für den Noradrenalinanstieg herangezogen werden kann, erscheint fraglich und ist sehr umstritten.
Denkbar wäre auch ein gegenregulatorischer Noradrenalinanstieg als Antwort auf einen allmänlich absinkenden Blutglucosespiegel in einer testbedingt verlängerten morgendlichen Nüchternphase in Anlehnung an Christensen et al. (2o), der 1979 einen Noradrenalinanstieg bei jeder Blutglucosesenkung, einen Adrenalinanstieg jedoch nur bei Blutglucosewerten unter 2o mg/dl beschrieb. Angesichts der Tatsache, daß die Blutglucose am Kontrolltag jedoch nicht abfällt, sondern beinahe parallel zum Noradrenalin ansteigt, muß man eher an einen Blutglucoseanstieg infolge eines Noradrenalinanstieges denken, als umgekehrt. Eine befriedigende Erklärung für den Noradrenalinanstieg am Kontrolltag ist letztlich nicht möglich; unklar bleibt auch, warum die Ausgangswerte des Noradrenalins am Kontrolltag höher lagen.

Angesichts der großen physiologischen Schwankungsbreite des Noradrenalins (Normbereich 16o - 3oo pg/ml) und der im Vergleich dazu geringen Schwankungen der Noradrenalinwerte im Laufe des Kontrolltages von maximal 8o pg/ml stellt sich die Frage, ob dem festgestellten Noradrenalinanstieg überhaupt eine größere Bedeutung beigemessen werden soll. Zumindest erscheint es ratsam, weitere Kontrollversuche durchzuführen, ehe eine definitive Interpretation erfolgen kann.

4.2.6. Glukagon (Abb. 5, Abb. 6, Tabelle 3)

Glukagon wird als ein Hormon des Energiemangels immer dann vermehrt sezerniert, wenn ein Mangel energieliefernder Substrate droht. Die Wirksamkeit dieses Hormones ist so groß, daß es beim Stoffwechselgesunden allein zur Gegenregulation einer insulin-induzierten Hypoglykämie ausreicht. Adrenalin vermag die Blutglucose zwar ebenfalls akut zu steigern, spielt jedoch nach Meinung zahlreicher Autoren (9,11,24,28,36,4o) in der Akutphase der hormonellen Gegenregulation nur bei defekter Glukagonantwort eine Rolle.

Bereits 1962 konnten Unger et al. (9o) am Hund eine Hypoglykämie-induzierte Hyperglukagonämie nachweisen. Später stellten verschiedene Untersucher (Ohneda et al. 1972 (64), Gerich et al. 1973 (35), Sherwin et al. 1976 (83)) den Anstieg der Glukagonsekretion nach insulininduzierter Hypoglykämie auch beim Menschen fest.
Felig et al. (32) zeigten 1972, daß auch unter milder Körperarbeit (4o % Vo_2 max. über 4o Minuten) beim Gesunden ein Glukagonanstieg erfolgt. Dieses Ergebnis konnte Drost 1977 (28) bestätigen. Er fand beim Gesunden nach 2 x 3o Minuten Fahrradergometerbelastung mit 5o Watt ebenfalls einen signifikanten Glukagonanstieg. Darüber hinaus wies er darauf hin, daß die A-Zellsekretion von der Intensität und der Dauer der körperlichen Belastung abhängt. Obwohl andere Autoren (87) selbst unter maximaler Belastung keinen Glukagonanstieg feststellen konnten, scheint an der gesteigerten Glukagonsekretion unter Muskelarbeit heute kein Zweifel mehr zu bestehen.

Aus der Literatur ist bekannt, daß die Glukagonsekretion bei Diabetikern gestört sein kann.
So beschrieben zahlreiche Autoren (2,28,58,62,75,84,91) eine erhöhte Basalsekretion der A-Zelle, eine fehlende A-Zellsuppression nach oraler und intravenöser Glucosebelastung und einen ausbleibenden Glukagonanstieg nach insulininduzierter Hypoglykämie (11,24,28,4o,77). Drost zeigte 1977 (28), daß bei hyperglykämischen Typ-I-Diabetikern auch der Glukagonanstieg nach Muskelarbeit ausbleibt.

Über die Gründe für die defekte Glukagonantwort nach forciertem Glucoseumsatz bei insulinpflichtigen Diabetikern bestehen unterschiedliche Auffassungen. Ein Sensibilitätsverlust der A-Zelle für Blutglucoseschwankungen wurde diskutiert (35,62,91). Heute sehen viele Autoren (17,24, 4o,6o) einen Zusammenhang zu der sich im Laufe der Diabeteskrankheit entwickelnden autonomen diabetischen Neuropathie (ANP). Diese Theorie ist jedoch nicht ohne Widerspruch (11, 3o,65,98).

Untersuchungen von Shichiri et al. (84) zeigten, daß eine adäquate Insulinsubstitution durch CSII bei Typ-I-Diabetikern eine zuvor pathologische Glukagonantwort auf einen oralen Glucosebolus normalisieren kann.
Raskin et al. (75) konnten nach 4-5-wöchiger CSII-Therapie mit optimaler

Stoffwechselführung ein beinahe physiologisches 24-Stunden-Glukagonprofil erzielen.
Viberti et al. (92) fanden schließlich bei postprandialer Ergometerbelastung mit 100 Watt über 20 Minuten gleiche Glukagonantworten bei Gesunden sowie Typ-I-Diabetikern unter CSII.
Aus diesen Ergebnissen wurde gefolgert, daß die Glukagonfehlsekretion bei Diabetikern möglicherweise kein Primäreffekt des Diabetes sei, sondern sekundäre Folge des diabetesspezifischen Insulinmangels. Es erscheint logisch, daß bei Insulinmangel mit Hyperglykämie der unter Körperarbeit erhöhte Substratbedarf für lange Zeit aus dem vergrößerten Blutglucosepool gedeckt werden kann.Der Bedarf einer vermehrten Glucosebereitstellung aus hepatogener Glykogenolyse und Gluconeogenese entsteht zunächst nicht; die Glukagonsekretionssteigerung bleibt folglich aus. Bei normoglykämischer Ausgangssituation hingegen müßte ein frühzeitiger Glukagonsekretionsanstieg erfolgen, um eine Hypoglykämie zu verhindern.

Es stellt sich die Frage, ob Typ-I-Diabetiker mit längerfristig beinahe normoglykämischer Stoffwechseleinstellung unter CSII einen durch Muskelarbeit erhöhten Substratbedarf mit vergleichbarem Glukagonanstieg gegenregulieren wie Gesunde. Sollte der Glukagonanstieg unter Körperarbeit nicht erfolgen, wäre eine andere Ursache als der o.g. Insulinmangel für die defekte Glukagonantwort zu fordern, beispielsweise ein vom Blutglucose- und Insulinspiegel unabhängiger, im Laufe der Krankheit sich entwickelnder A-Zelldefekt. Ein Bezug zu der sich bei längerem Bestand des Diabetes mellitus entwickelnden autonomen diabetischen Neuropathie (ANP) muß hier auch diskutiert werden.

In dieser Studie fand sich eine im Mittel deutlich über dem Normbereich liegende Glukagonbasalsekretion, wobei der mittlere Ausgangswert unter Ergometerbelastung nochmals signifikant über dem mittleren Ausgangswert des Kontrolltages lag. Die an beiden Versuchstagen feststellbaren unsystematischen und insignifikanten Änderungen des mittleren Glukagonplasmaspiegels dürfen sicherlich nicht überbewertet werden.
Wegen der interindividuell erheblich differierenden Glukagonspiegel erschien es ratsam, für jeden Probanden getrennt die Glukagonspiegel vor und nach Belastung aufzuzeichnen (Abb. 6), um denkbare Korrelationen

zwischen der individuellen Glukagonbasalsekretion bzw. dem individuellen Glukagonanstieg unter Körperarbeit zur relativen Einstellungsqualität und zu anderen, im Rahmen dieser Studie ermittelten Parametern aufzudecken (Tabelle 3).
Eine Korrelation zwischen der individuellen Glukagonbasalsekretion und der aktuellen Höhe der Blutglucose, des HbA1 sowie des freien Insulins fand sich aber nicht.
Auch ließ sich kein Bezug zwischen dem individuellen Blutglucoseabfall unter Ergometerbelastung und dem Glukagonanstieg feststellen.
Legte man jedoch eine "Rangordnung der Probanden" unter dem Kriterium längerfristiger Einstellungsqualität (Bewertungskriterium: HbA1) fest, so ließ sich eine interessante Feststellung machen: während bei den relativ am besten eingestellten Probanden (Tabelle 3, Nr. 1-5: HbA1 unter CSII 7,3 - 8,7 %) in 4 von 5 Fällen ein Glukagonanstieg unter Körperarbeit feststellbar war und in einem Fall keine Änderung, fand sich bei den relativ schlechter eingestellten Probanden (Tabelle 3, Nr. 6-1o: HbA1 unter CSII 9,5 - 11,7 %) in 3 von 5 Fällen ein Abfall, in einem Fall keine Änderung und in nur 1 Fall ein Glukagonanstieg. Von den 3 Probanden mit Glukagonabfall unter Arbeitsbelastung hatten 2 eine autonome diabetische Neuropathie (ANP). Bei einem der beiden Probanden mit ANP blieb bei einer Diabetesdauer von 18 Jahren auch der Adrenalinanstieg unter Belastung aus.

Sicherlich ist das vorliegende Zahlenmaterial nicht umfangreich genug, als daß man eine verläßliche Aussage über die Auswirkungen einer längerfristig normnahen Blutglucoseeinstellung durch CSII auf die Glukagonantwort bei Körperarbeit formulieren könnte. Auch muß man sich fragen, ob die Beurteilung der längerfristigen Einstellungsqualität nach dem HbA1 allein entscheidend ist.
Die Ergebnisse berechtigen jedoch zu der Hypothese, daß die A-Zelle bei adäquater Insulinsubstitution an die geänderte Stoffwechselsituation adaptiert und damit bei guter Stoffwechselführung auch eine physiologische Glukagonantwort auf Körperarbeit erreichbar ist, womit die von Shichiri et al. (84) aufgestellte These gestützt wird, daß die Glukagonfehlsekretion bei Diabetes mellitus sekundär auf den diabetesspezifischen Insulinmangel zurückzuführen sei. Die von Raskin et al. (75) festgestellte Normalisierung des 24-Stunden-Glukagonprofiles nach 4-5-wöchiger CSII-

Therapie mit optimaler Stoffwechselführung sowie die von Viberti et al. (92) gefundene gleiche Glukagonantwort auf postprandiale Körperarbeit bei Gesunden und Typ-I-Diabetikern unter CSII bestätigen dieses Ergebnis.

Jedoch benötigt die A-Zelle für die Adaptation an eine geänderte Stoffwechselsituation offensichtlich einen längeren Zeitraum, was sich mit der Erkenntnis von Bolli et al. (1o), daß die Glukagonantwort nach insulininduzierter Hypoglykämie bei seit 14 Stunden mit CSII optimal eingestellten Typ-I-Diabetikern unverändert ausbleibt, deckt. Eine kurzfristige Normalisierung der Blutglucose mit noch pathologischem HbA1 reicht für die Normalisierung der A-Zellfunktion nicht aus. Die Stoffwechselführung muß zumindest solange optimal gewesen sein, daß das HbA1 praktisch im Normbereich liegt (Tabelle 3, Nr. 1-5).

Die Tatsache, daß bei 2 der 3 Probanden mit Abfall des Glukagonplasmaspiegels unter Ergometerbelastung eine ANP nachweisbar war, spricht für die Theorie verschiedener Autoren (17,24,4o,6o), daß der ausbleibende Glukagonanstieg bei hypoglykämischer Stoffwechsellage Folge einer ANP sein könnte. Rückschlüsse auf den Mechanismus im Detail sind allerdings nicht möglich.
Der unter Körperarbeit bei Proband Nr. 7 feststellbare physiologische Glukagonanstieg trotz eines HbA1 über 1o % stützt diese Hypothese insofern, als bei diesem Probanden mit einer Gesamtdiabetesdauer von erst 3 Jahren noch keine ANP nachweisbar war.
Dem widerspricht allerdings, daß bei Proband Nr. 8 mit 13-jähriger Diabetesdauer und verhältnismäßig schlechter Einstellung ein Glukagonabfall unter Belastung feststellbar war, obwohl bei diesem Probanden keine ANP nachgewiesen worden war.

Im übrigen belegen die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse die von Bolli et al. (11) aufgestellte Theorie, daß bei insulinpflichtigen Diabetikern mit ANP zunächst die Glukagonantwort und später auch die Adrenalinantwort auf forcierten Glucoseumsatz sistiert. Proband Nr. 9 mit 1o-jähriger Diabetesdauer, ANP, pathologischer Glukagon-, aber normaler Adrenalinantwort sowie Proband Nr. 1o mit seit 18 Jahren bekanntem Diabetes mellitus, ANP, pathologischer Glukagon- und Adrenalinantwort können als Beleg hierfür gewertet werden. Letztgenannter Patient ist sicherlich angesichts

der komplett fenlenden hormonellen Gegenregulationsmechanismen der Akutphase bei aggressiver Insulintherapie durch prolongierte Hypoglykämien sehr gefährdet. Die Ergometerbelastung überstand dieser Proband jedoch ohne jegliche Hypoglykämiesymptome und mit Blutglucosewerten, die deutlich oberhalb des Gefährdungsbereiches lagen. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß der Proband die Ergometerbelastung mit einem verhältnismäßig hohen Blutglucosespiegel von 184 mg/dl antrat.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dafür, daß bei insulinpflichtigen Diabetikern der nach erhöhtem Glucoseumsatz ausbleibende Glukagonanstieg durch längerfristig normnahe Stoffwechselführung normalisiert werden kann. Ein Bezug zwischen der sich im Krankheitsverlauf entwickelnden autonomen diabetischen Neuropathie (ANP) und der pathologischen Glukagonantwort ist nicht auszuschließen. Aussagen über den Pathomechanismus im Einzelnen sind jedoch nicht möglich.

Warum die Glukagonbasalsekretion bei einigen Probanden trotz normalisierter Glukagonantwort auf Körperarbeit hin pathologisch erhöht bleibt, bleibt ungeklärt. Möglicherweise persistiert ein Restschaden der A-Zelle nach längerem Bestand der diabetischen Stoffwechsellage. Untersuchungen zu diesem Punkt sind sicherlich noch erforderlich.

5. Zusammenfassung

Eine kurzdauernde, subjektiv als anstrengend empfundene Körperarbeit führt bei Typ-I-Diabetikern unter gleichzeitiger, kontinuierlicher Infusion einer nach klinischen Kriterien ermittelten Insulinbasalrate, die 53,6 % des Insulintagesbedarfes entspricht, zu keinem erhöhten Hypoglykämierisiko.

Die Blutglucose sinkt zwar unter Körperarbeit ab; sie verbleibt jedoch im oberen Normbereich, obwohl ein geringer basaler Hyperinsulinismus besteht und das freie Insulin unter Körperarbeit unphysiologisch leicht ansteigt.

Der im Vergleich zu nicht optimal eingestellten Diabetikern deutlich geringere, gemessen an Ergebnissen von Berger et al. (5) praktisch physiologische Anstieg des Laktats und Pyruvats unter Körperarbeit zeigt, daß durch langfristig gute Einstellung mit CSII eine weitgehende Normalisierung des Kohlenhydrat- und Muskelstoffwechsels erreicht werden kann.

Die festgestellten, bei Vergleich mit Ergebnissen von Tamborlane et al. (88) und Viberti et al. (92) nahezu physiologischen Anstiege des Adrenalins und Noradrenalins unter Ergometerbelastung sowie der Trend zur normalen Glukagonantwort auf Körperarbeit nach längerfristig optimaler Stoffwechseleinstellung durch CSII lassen vermuten, daß eine globale Stoffwechselnormalisierung incl. der hormonellen Regulationsmechanismen unter CSII möglich ist.

Der unter Körperarbeit feststellbare geringfügige Abfall der Blutglucose sowie der Anstieg des freien Insulins im Plasma sind möglicherweise dadurch bedingt, daß bei Körperarbeit die gleiche Basalrate verabreicht wurde, wie unter Ruhebedingungen.
Bei kurzfristiger Arbeit braucht die Basalrate sicherlich nicht geändert zu werden. Bei stärkerer bzw. längerer Arbeitsbelastung dürfte eine Reduktion der Basalrate indiziert sein. Dies wurde mit der vorliegenden Arbeit nicht geprüft, entspricht aber klinischen Erfahrungen.

6. Schlußfolgerung

Bevor für den insulinpflichtigen Diabetiker Körperarbeit unter Basalrateninfusion generell empfohlen werden kann, müssen Erfahrungen mit einem größeren Probandenkollektiv gesammelt werden.
Dabei sollten die Beziehungen zwischen den in dieser Arbeit festgestellten Ergebnissen zur Stärke und Dauer der Arbeitsbelastung sowie ein eventueller Tageszeitbezug ergründet werden.
Ferner sollte eine stufenweise Reduktion der Basalrate unter Arbeitsbelastung geprüft werden, was der Physiologie der Insulinsekretion entspräche.
Für Patienten mit fehlender Glukagon- und Adrenalinantwort in der Akutphase der hormonellen Gegenregulation muß die Indikation zur Körperarbeit unter Basalrateninfusion besonders streng gestellt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Ahlborg G, Felig P, Hagenfeld L, Hendler R, Wahren J (1974): Substrate turnover during prolonged exercise in man: splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids and amino acids.
J Clin Invest 53: 1o8o-1o9o

2. Aydin I, Raskin P, Unger RH (1977): The effects of short-term intravenous insulin administration on the glucagon response to a carbohydrate meal in adult onset and juvenile type diabetics.
Diabetologia 13: 629-636

3. Barbosa J, Johnson S (1983): Severe hypoglycemia during maximized insulin treatment of diabetes in a randomized clinical trial.
Diabetes Care Vol. 6 No. 1: 62-63

4. Berchthold P, Berger M, Wiegelmann W, Drost H, Kley HK, Cüppers HJ, Schäfer U, Gries FA, Zimmermann H (1975): Hormonelle Reaktionen unter Muskelarbeit.
aus: Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus
2. wissenschaftliche Arbeitstagung der Deutschen Diabetesgesellschaft in Bad Neuenahr, Nov. 1975
Herausgeber: Jahnke K, Mehnert H, Reis HE: 1o9-121

5. Berger M, Berchthold P, Cüppers HJ, Drost H, Kley HK, Müller WA, Wiegelmann W, Zimmermann-Telschow H, Gries FA, Krüskemper HL, Zimmermann H (1977): Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics.
Diabetologia 13: 355-365

6. Berger M, Halban DA, Assal JP, Offord RE, Vranic M, Renold AE (1979): Pharmacokinetics of subcutaneously injected tritiated insulin: effects of exercise.
Diabetes Vol. 28 Suppl. 1: 53-57

7. Berger M, Hagg S, Rudermann NB (1975): Glucose metabolism in perfused skeletal muscle: interaction of insulin and exercise on glucose uptake.
Biochem J 146: 231-238

8. Berger M, Hagg SA, Goodman MN, Rudermann NB (1976): Glucose metabolism in perfused skeletal muscle. Effects of starvation, diabetes, fatty acids, acetoacetate, insulin and exercise on glucose uptake and disposition.
Biochem J 158: 191-2o2

9. Boden G, Reichard GA Jr., Hoeldtke RD, Rezvani I, Owen OE (1981): Severe insulin hypoglycemia accociated with deficiences in the release of counterregulatory hormones.
N Engl J Med 3o5: 12oo-12o4

1o. Bolli G, Calabrese G, De Feo P, Compagnucci P, Zega G, Angeletti G, Cartechini MG, Santensanio F, Brunetti P (1982): Lack of glucagon response in glucose-counterregulation in typ-I- (insulin-dependent) diabetics: absence of recovery after prolonged optimal insulin therapy.
Diabetologia 22: 1oo-1o5

11. Bolli G, De Feo P, Compagnucci P, Angeletti G, Santensanio F, Brunetti P, Gerich JE (1983): Abnormal glucose-counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion.
Diabetes 32: 134-141

12. Bouchardat M (1865)
Ann. thér. metière med. 1865: 291

13. Boulton AJ, Drury J, Clark B, Ward JD (1982): Continuous s.c.-insulin infusion in the management of the painful diabetic neuropathy.
Diabetes Care 5: 386-39o

14. Bratusch-Marrain PR (1983): Insulin-counteracting hormones: their impact on glucose metabolism.
Diabetologia 24: 74-79

15. Bürger M, Kramer H (1928): Über die durch Muskelarbeit hervorgerufene Steigerung der Insulinwirkung auf den Blutzuckergehalt bei normalem und gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel und ihre praktische und theoretische Bedeutung.
Klin. Wochenschrift 7: 745-75o

16. Calabrese G, Antonella PG
" A comparison in a long-term study of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and optimized conventional therapy (OCT) ".
Abstract

17. Campbell L, Kraegen E, Lazarus L (1977): Defective bloodglucose counter-regulation in diabetics is a selective form of autonomic neuropathy.
Br Med J 2: 1527-1529

18. Chauveau A, Kaufmann M (1887)
Compt. rend. Ac. science 1o4: 1226

19. Chauveau A (1891)
Travail musculaire, Paris

2o. Christensen NJ (1979): Catecholamines and diabetes mellitus.
Diabetologia 16: 211-224

21. Christensen NJ (197o): Abnormally high plasma catecholamines at rest and during exercise in ketotic juvenile diabetics.
Scand J Clin Lab Invest 26: 343-344

22. Christensen NJ (1974): Plasma norepinephrine and epinephrine in untreated diabetics, during fasting and after insulin administration.
Diabetes 23: 1-8

23. Cochran B, Marbach EP, Pancher R, Steinberg T, Gwinup G (1966): Effect of acute muscular exercise on serum immunoreactive insulin concentration.
Diabetes 15: 838-841

24. Cryer PE, Gerich JE (1983): Relevance of glucose counterregulatory systems to patients with diabetes: critical roles of glucagon and epinephrine.
Diabetes Care 6: 95-99

25. Daneman D, Drash AL, Lobes LA, Becker DJ, Baker LM, Travis LB (1981): Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac sydrome).
Diabetes Care 4: 36o-365

26. Dieterle P (1975): Verhalten von Insulin unter körperlicher Arbeit.
aus: Muskelstoffwechsel, korperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus.
2. wissenschaftliche Arbeitstagung der Deutschen Diabetesgesellschaft in Bad Neuenahr, Nov. 1975
Herausgeber: Jahnke K, Mehnert H, Reis HE: 123-137

27. Drost H, Grüneklee D, Kley HK, Wiegelmann W, Krüskemper HL, Gries FA (198o): Untersuchungen zur Glukagon-, STH-, Cortisolsekretion bei insulininduzierter Hypoglykämie bei insulinabhängigen Diabetikern (IDD) ohne autonome Neuropathie.
Klin. Wochenschrift 58: 1197-12o5

28. Drost H (1977): Untersuchungen zur Glukagonsekretion und deren metabolische Bedeutung bei Erkrankungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels.
Habilitationsschrift an der Universität Düsseldorf

29. Drost H, Geier FP, Gries FA (1975): Einfluß einer zweimaligen Ergometerbelastung auf das Verhalten von Parametern des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels bei juvenilen Diabetikern und Stoffwechselgesunden.
aus: Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus
2. wissenschaftliche Arbeitstagung der Deutschen Diabetesgesellschaft in Bad Neuenahr, Nov. 1975
Herausgeber: Jahnke K, Mehnert H, Reis HE: 213-217

3o. Ensinck J, Walter R, Palmer J, Brodows R, Campbell R (1976): Glucagon responses to hypoglycemia in adrenalectomized man.
Metabolism 25: 227-232

31. Felig P, Wahren J (1975): Fuel homöostasis in exercise.
N Engl J Med 293: 1o78-1o84

32. Felig P, Wahren J, Hendler R, Ahlborg G (1972): Plasma glucagon levels in exercising man.
N Engl J Med 287: 184-185

33. Franckson JRM, Vanroux R, Leclercq R, Brunengraber H, Ooms HA (1971): Labelled insulin catabolism and pancreatic responsiveness during long-term exercise in man.
Hormone Metab Res 3: 366-373

34. Galbo H, Holst JJ, Christensen NJ (1975): Glucagon and plasma catecholamine response to graded and prolonged exercise in man.
J Appl Physiol 38: 7o-76

35. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH (1973): Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect.
Science 182: 171-173

36. Gerich J, Cryer P, Rizza R (198o): Hormonal mechanisms in acute glucose-counterregulation: the roles of glucagon, epinephrine, norepinephrine, growth hormone and cortisol.
Metabolism Vol. 29 No. 11 Suppl. 1: 1164-1175

37. Hagg SA, Taylor SI, Rudermann NB (1976): Glucose metabolism in perfused skeletal muscle. Pyruvate dehydrogenase-activity in starvation, diabetes and exercise.
Biochem J 158: 2o3-21o

38. Hamet P, Abarca G, Lopez D, Hamet M, Bourque M, Peyronnard JM, Charron L, Larochelle P (1982): Patient self-management of continuous subcutaneous insulin infusion.
Diabetes Care 5: 485-491

39. Hennig G, Löffler G, Wieland OH (1975): Active and inactive forms of pyruvate dehydrogenase in skeletal muscle as related to the metabolic and functional state of the muscle cell.
FEBS Lett. 59: 142-145

4o. Hilsted J, Madsbad S, Krarup T, Sestoft L, Christensen NJ, Tronier B, Galbo H (1981): Hormonal, metabolic and cardiovascular responses to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy.
Diabetes 3o: 626-633

41. Hooymann JMM, Bellegooie EV, Schweitzer NM, Doorenbos H, Reitsma WD, Sluiter WJ (1982): Worsening of diabetic retinopathy with strict control of blood sugar.
Lancet 2: 428

42. Hreidarsson AB (1981): Acute reversable autonomic nervous system abnormalities in juvenile insulin-dependent diabetes.
Diabetologia 2o: 475-481

43. Hunter WM, Sukkar MY (1968): Changes in plasma insulin levels during muscular exercise.
J Physiol 196: 11o-112

44. Irsigler K, Kritz H (1983): Neue Wege in der Diabetestherapie; extern tragbare und implantierbare Insulindosiergeräte.
Internistische Welt 2: 37-5o

45. Irsigler K, Kritz H, Najemnik C, Freyler H (198o): Rückbildung einer floriden proliferativen diabetischen Retinopathie durch 5 Monate lang dauernde Normoglykämie mittels eines tragbaren Insulindosiergerätes.
Wien. Klin. Wochenschrift 8: 27o-276

46. Joslin EP (1959): The treatment of diabetes mellitus.
in: Treatment of diabetes mellitus; 1oth edit. Joslin EP, Root HF, White P and Marble A
Eds. Philadelphia, Lea + Febiger, 1959, pp. 243-3oo

47. Kashiwagi S (1983): Die Langzeitbehandlung von Typ-I-Diabetikern unter der Behandlung mit dem Insulininfusionssystem (CSII).
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Band 89

48. Kashiwagi S, Schottenfeld Y, Kessler C, Schreiber S, Grodke N, Gries FA (1982): Technical problems and complications of treatment with continuous insulin infusion.
Diabetologia 23: 178-179

49. Kawamori R, Vranic M (1977): Mechanism of exercise-induced hypoglycemia in depancreatized dogs maintained by long acting insulin.
J Clin Invest 59: 331-337

5o. Kemmer FW, Berchthold P, Berger M, Starke A, Cüppers HJ, Gries FA, Zimmermann H (1979): Exercise-induced fall of blood glucose in insulin-treated diabetics unrelated to alteration of insulin mobilisation.
Diabetes 28: 1131-1137

51. Keul J, Haralambi G (1972): Energiestoffwechsel und körperliche Leistung.
aus: Hollmann W: Zentrale Themen der Sportmedizin
Springer Verlag
S. 8o

52. Kölendorf K, Bojsen J, Lörup B (198o): Improvement of glucose homöostasis in insulin-dependent diabetics using a miniature insulin infusion pump with a fixed profile.
Diabetologia 18: 141-145

53. Koivisto VA, Felig P (1978): Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients.
N Engl J Med 298: 79-83

54. Kroc collaborative study group (1984): Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria.
N Engl J Med 311: 365-372

55. Lauritzen T, Larsen KT, Larsen HW, Deckert T and the steno study group (1983): Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics.
Lancet, Jan. 29: 2oo-2o4

56. Lawrence RD (1926): The effect of exercise on insulin action in diabetes.
Br Med J 1: 648-652

57. Lawson PM, Champion NC, Launy C et al. (1982): Continuous subcutaneous insulin infusion does not prevent progression of proliferative and preproliferative retinopathy.
Br J Ophtalmol 66: 762-766

58. Lefebvre PJ, Luyckx AS (1979): Glucagon and diabetes: a reappraisal.
Diabetologia 16: 347-354

59. Lock DR, Rigg LA (1981): Hypoglycemic coma associated with subcutaneous insulin infusion by a portable pump.
Diabetes Care 3: 389-391

6o. Maher TD, Tannenberg RJ, Greenberg BZ, Hoffmann JE, Doc RP, Goetz FC (1977): Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy.
Diabetes 26: 196-2oo

61. Mecklenburg RS, Benson JW, Becker NM, Brazel PL, Fredlund PN, Metz RJ, Nielsen RL, Sannar CA, Steenrod WJ (1982): Clinical use of the insulin infusion pump in 1oo patients with typ-I-diabetes.
N Engl J Med 3o7: 513-518

62. Müller WA, Faloona GR,Aquila-Parada E, Unger RH (197o): Abnormal alpha-cell function in diabetes.
N Engl J Med 283: 1o9

63. Nikkilä EA, Taskinen MR, Mienttinen T, Pekonen R, Poppius H (1967): Effect of muscular exercise on plasma insulin fluxes.
6. Congress of the Int. Diabetes Fed. , Stockholm

64. Ohneda A, Sato M, Matsuda K, Yanbe A, Maruhama Y, Yamagata S (1972): Plasma glucagon response to blood glucose fall, gastrointestinal hormones and arginine in man.
Tohoku J Exp Med 1o7: 241-251

65. Palmer J, Werner P, Hollander P, Ensinck J (1979): Evaluation of the control of glucagon secretion by the parasympathetic nervous system in man.
Metabolism 28: 543-552

66. Petersen CM, Jones RL, Esterly JA, Wantz GE, Jackson RL (198o): Changes in basement membrane thickening and pulse volume concomitant with improved glucose control and exercise in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.
Diabetes Care 3: 586-589

67. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGMM, Rowe AS (1979): Continuous subcutaneous insulin infusion: improved blood glucose and intermediary metabolite control in diabetics.
Lancet 1: 1255-1258

68. Pickup JC, White MC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGMM (1979): Long-term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetics at home.
Lancet 2: 87o-873

69. Pietri A, Ehle AL, Raskin P (198o): Changes in nerve conduction velocity after six weeks of glucoregulation with portable insulin infusion pumps.
Diabetes 29: 668-671

7o. Porte D, Graber AL, Kuzuya T, Williams RM (1966): The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man.
J Clin Invest 45: 227

71. Pruett EDR (197o): Glucose and insulin during prolonged work stress in men living on different diets.
J Appl Physiol 28: 199-2o8

72. Puklin JE, Tamborlane WV, Sherwin RS (1983): Diabetic retinopathy is not reversed by long-term insulin pump treatment.
in: Henkind P ed ACTA: XXIV International Congress of Ophthalmology, Vol. 2, Philadelphia
JP Lippincott: 8o3-8o7

73. Quinquaud CE (1886)
C.R. Soc. Biol., 41o

74. Raskin P (1982): Treatment of type-I-diabetics with portable insulin infusion devices.
Diabetes Care, Suppl. 1, 5: 48-52

75. Raskin P, Pietri A, Unger R (1979): Changes in glucagon levels after four to five weeks of glucoregulation by portable insulin infusion pumps.
Diabetes 28: 1o33-1o35

76. Reinheimer W, Davidson PC, Albrink MJ (1968): Effect of moderate exercise on plasma glucose, insulin and free fatty acids during oral glucose tolerance tests.
J Lab Klin Med 71: 429

77. Reynolds C, Molnar GD, Jiang NS, Jones JD, Taylor WF (1973): Abnormal glucagon response to hypoglycemia in unstable diabetics.
Diabetes 22, Suppl. 1: 327

78. Richter EA, Rudermann NB, Schneider SH (1981): Diabetes and exercise.
Am J Med 7o: 2o1-2o9

79. Schaepdryer de A, Hebbelink M (1969): Ergometric exercise and urinary excretion of noradrenaline, adrenaline, dopamine, homovanillic and vanilmandelic acid.
in: Biochemistry of exercise
Med and Sport 3: 2o2
by: Poortmans

8o. Schiffrin A, Colle E, Belmonte MM (1982): Improved control in diabetes with continuous subcutaneous insulin infusion.
Diabetes Care 3: 643-647

81. Schmülling RM (1982): Das künstliche (endokrine) Pankreas - Wunsch und Wirklichkeit.
Therapiewoche 32: 6o97-61o8

82. Schottenfeld Y, Kashiwagi S, Kessler CH, Gries FA (1983): Hypoglycemia during CSII and conventional treatment.
in: Artificial insulin delivery systems, pancreas and islet transplantation.
Febr. 6.-8., Igls, Austria

83. Sherwin RS, Fischer M, Hendler R, Felig P (1976): Hyperglucagonaemia and the blood glucose regulation in normal, obese and diabetic subjects.
N Engl J Med 294: 455-461

84. Shichiri M, Kawamori R, Abe H (1979): Normalisation of the paradoxic secretion of glucagon in diabetics, who were controlled by the artificial beta-cell.
Diabetes 28: 272-275

85. Skyler DL, Seigler DE, O`Sullivan MJ (1981): Algorithms for adjustment of insulin dosage by patients, who monitor blood glucose.
Diabetes Care Vol. 4 No. 2: 311-318

86. Süsstrunk H, Morell B, Ziegler WH, Froesch ER (1982): Insulin absorption from the abdomen and the tigh in healthy subjects during rest and exercise: blood glucose, plasma insulin, growth hormone, adrenaline and noradrenaline levels.
Diabetologia 22: 171-174

87. Sutton JR, Young JD, Lazarus L, Hichie JB, Maksvytitis J (1969): The hormonal response to physical exercise.
Aust. Ann. Med 18: 84-9o

88. Tamborlane WV, Sherwin RS, Koivisto V, Hendler R, Genel M, Felig P (1979): Normalisation of the growth hormone and catecholamine response to exercise in juvenile onset diabetic subjects treated with a portable insulin infusion pump.
Diabetes 28: 785-788

89. Tamborlane WV, Puklin JE, Bergman M et al. (1982): Long-term improvement of metabolic control with the insulin pump does not reverse diabetic microangiopathy.
Diabetes Care 5 Suppl. 1: 58-64

9o. Unger RH, Eisentraut AM, McColl MS, Madison LL (1962): Measurements of endogenous glucagon in plasma and the influence of blood glucose concentration upon its secretion.
J Clin Invest 41: 682-689

91. Unger RH, Aquilar-Parada E, Müller WA (197o): Studies of pancreatic alpha-cells function in normal and diabetic subjects.
J Clin Invest 49: 837

92. Viberti GC, Bilous RW, Pickup JC, Keen H, Home PD, Alberti KGMM (1983): Metabolic, hormonal, cardiovascular and renal response to physical exercise in insulin-dependent diabetes: effect of normoglycemia induced by subcutaneous insulin infusion.
in: Artifical systems for insulin delivery.
by P Brunetti et al., Raven Press, New York 1983

93. Viberti GC, Pickup JC, Jarret RJ, Keen H (1979): Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumine and ß2-microglobulin in insulin-dependent diabetes.
N Engl J Med 3oo: 638-641

94. Von Euler US (1969): Sympatho-adrenal activity and physical exercise. in: Poortmans JR: 17o

95. Vranic M, Kawamori R, Wrenshall GA (1974): Mechanism of exercise-induced hypoglycemia in depancreatized insulin-treated dogs.
Diabetes 23 Suppl. 1: 353

96. Vranic M, Kawamori R, Pek S et al. (1976): The essentiality of insulin and the role of glucagon in regulating glucose mobilisation during strenuous exercise in dogs.
J Clin Invest 57: 245-255

97. Wahren J, Felig P, Ahlborg G, Jorfeld L (1971): Glucose metabolism during leg exercise in man.
J Clin Invest 5o: 2715-2725

98. Walter R, Dude R, Palmer J, Ensinck J (1974): The effect of adrenergic blockade on the glucagon responses to starvation and hypoglycemia in man.
J Clin Invest 54: 1214-122o

99. White MC, Kohner EM, Pickup JC, Keen H (1981): Reversal of diabetic retinopathy by a continuous subcutaneous insulin infusion: a case report.
Br J Ophthalmol 65: 3o7-311

1oo. White NH, Waltman SR, Krupin T, Santiago JV (1982): Reversal of abnormalities in ocular fluorophotometry in insulin-dependent diabetes after five to nine months of improved metabolic control.
Diabetes 31: 8o-85

1o1. White NH, Skor DA, Cryer PE, Levandowski LA, Bier DM, Santiago JV (1983): Identification of type-I-diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensiv therapy.
N Engl J Med 3o8: 485-491

93. Viberti GC, Pickup JC, Jarret RJ, Keen H (1979): Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumine and β2-microglobulin in insulin-dependent diabetes.
N Engl J Med 3oo: 638-641

94. Von Euler US (1969): Sympatho-adrenal activity and physical exercise. in: Poortmans JR: 17o

95. Vranic M, Kawamori R, Wrenshall GA (1974): Mechanism of exercise-induced hypoglycemia in depancreatized insulin-treated dogs.
Diabetes 23 Suppl. 1: 353

96. Vranic M, Kawamori R, Pek S et al. (1976): The essentiality of insulin and the role of glucagon in regulating glucose mobilisation during strenuous exercise in dogs.
J Clin Invest 57: 245-255

97. Wahren J, Felig P, Ahlborg G, Jorfeld L (1971): Glucose metabolism during leg exercise in man.
J Clin Invest 5o: 2715-2725

98. Walter R, Dude R, Palmer J, Ensinck J (1974): The effect of adrenergic blockade on the glucagon responses to starvation and hypoglycemia in man.
J Clin Invest 54: 1214-122o

99. White MC, Kohner EM, Pickup JC, Keen H (1981): Reversal of diabetic retinopathy by a continuous subcutaneous insulin infusion: a case report.
Br J Ophthalmol 65: 3o7-311

1oo. White NH, Waltman SR, Krupin T, Santiago JV (1982): Reversal of abnormalities in ocular fluorophotometry in insulin-dependent diabetes after five to nine months of improved metabolic control.
Diabetes 31: 8o-85

1o1. White NH, Skor DA, Cryer PE, Levandowski LA, Bier DM, Santiago JV (1983): Identification of type-I-diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensiv therapy.
N Engl J Med 3o8: 485-491

Abb. 1

Versuchsplan :

STATIONÄRE AUFNAHME AM VORTAG
1. TAG: KONTROLLE OHNE BELASTUNG
2. TAG: ERGOMETERBELASTUNG PRÄPRANDIAL MIT 2 BELASTUNGSINTERVALLEN à 15 MIN. MIT EINER PULSFREQUENZ IN STEADY STATE VON 120/MIN., 5 MIN. PAUSE ZWISCHEN DEN INTERVALLEN.

Parameter:

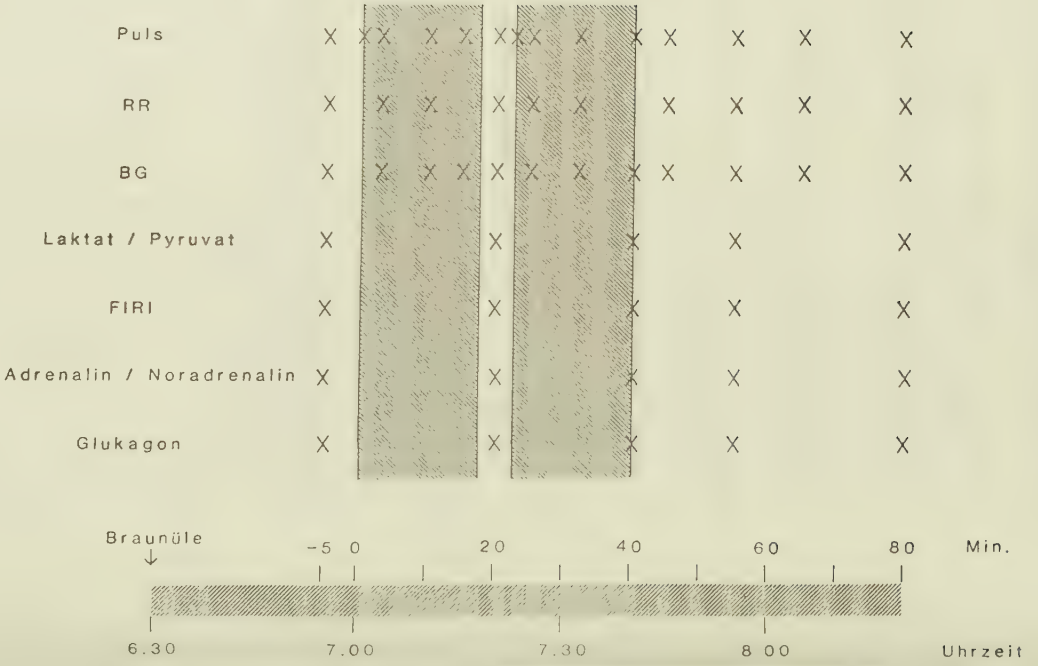

Abb. 2

Mittelwerte von Blutdruck und Puls mit Ergometerbelastung (●—●) und ohne Ergometerbelastung (○– –○) bei Typ-I-Diabetikern mit CSII ($\bar{x}$ + SD).

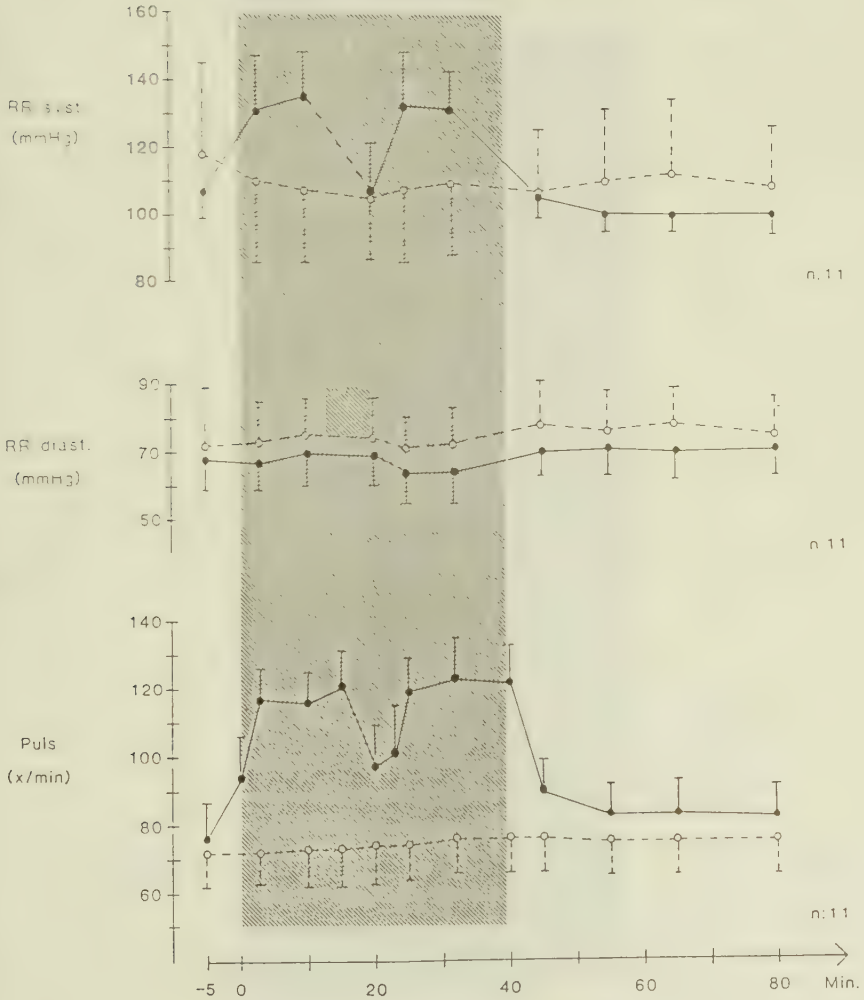

Abb. 3

Mittelwerte von Pyruvat, Laktat und Blutglucose mit Ergometerbelastung (●—●) und ohne Ergometerbelastung (○- -○) bei Typ-I-Diabetikern mit CSII ($\bar{x} \pm SEM$).
Die * bezeichnen signifikante Unterschiede zwischen Belastungs- und Kontrollversuch.
Signifikante Unterschiede bestehen ferner:

- Pyruvat: von Punkt A nach Punkt B, von Punkt A nach Punkt C
- Laktat : von Punkt A nach Punkt B, von Punkt A nach Punkt C
- BG : von Punkt A nach Punkt B, von Punkt a nach Punkt c

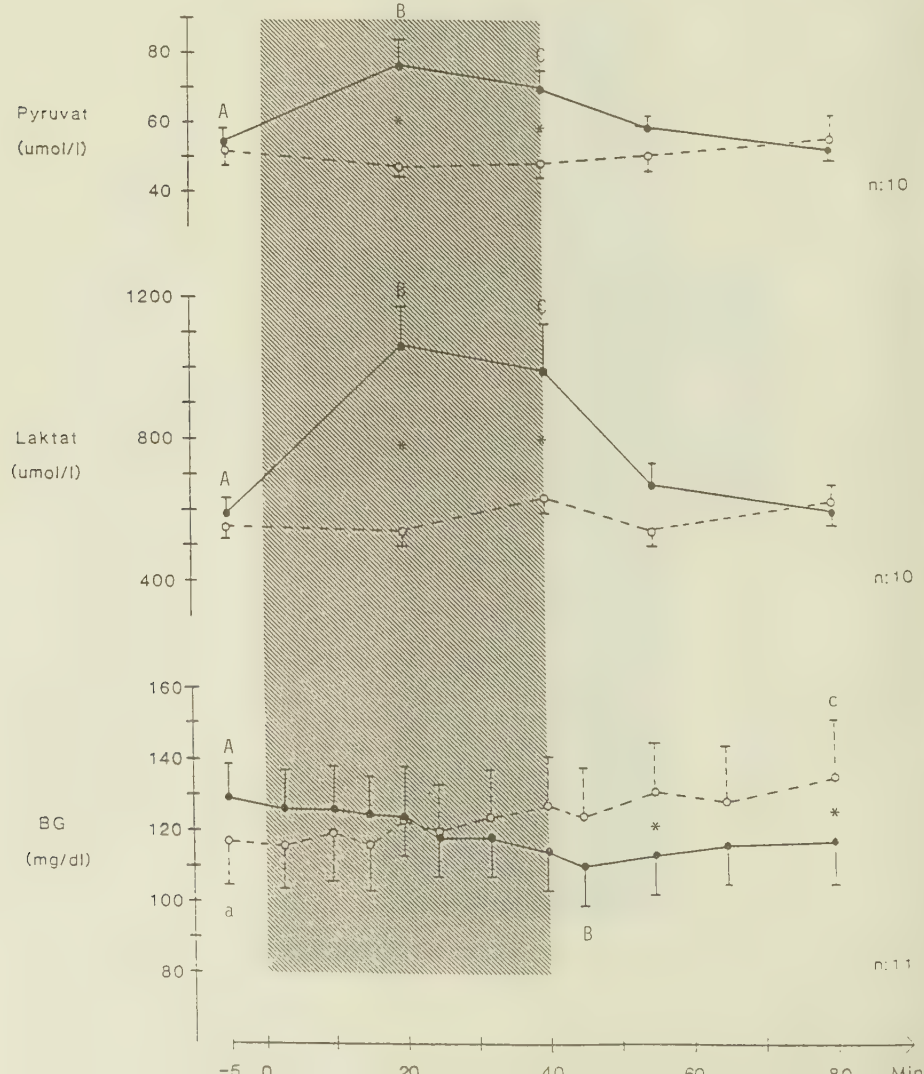

Abb. 4

Mittelwerte von freiem Insulin, Noradrenalin und Adrenalin mit (●——●) und ohne (○- -○) Ergometerbelastung bei Typ-I-Diabetikern mit CSII ($\bar{x} \pm$ SEM).

Die * bezeichnen signifikante Unterschiede zwischen Belastungs- und Kontrollversuch.

Signifikante Unterschiede bestehen ferner:

- FIRI: von Punkt A nach Punkt B
- Noradrenalin: von Punkt A nach Punkt B, von Punkt A nach Punkt C, von Punkt a nach b
- Adrenalin: von Punkt A nach Punkt B

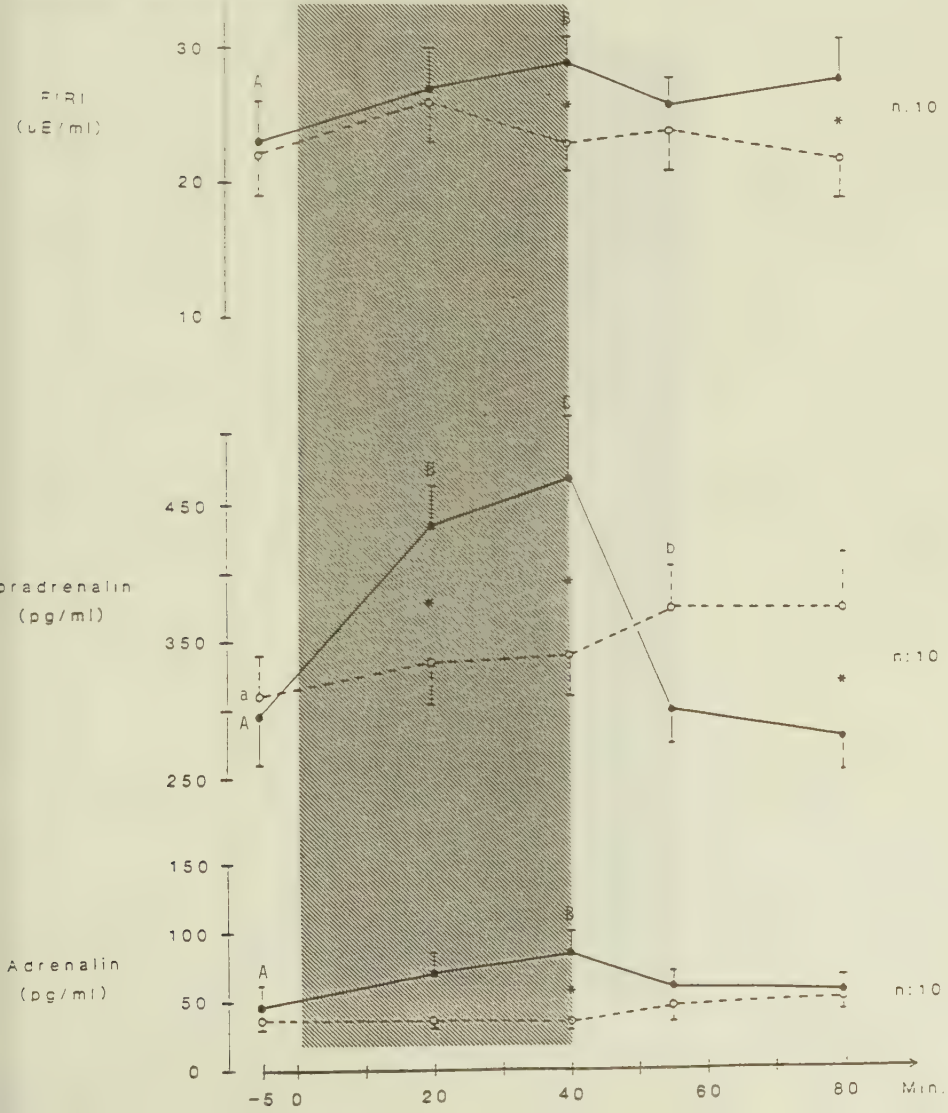

Abb. 5

Mittlere Glukagonplasmaspiegel mit (●——●) und ohne (○- -○) Ergometerbelastung bei Typ-I-Diabetikern mit CSII ($\bar{x}$ ± SEM).

Die * bezeichnen signifikante Unterschiede zwischen Belastungs- und Kontrollversuch.

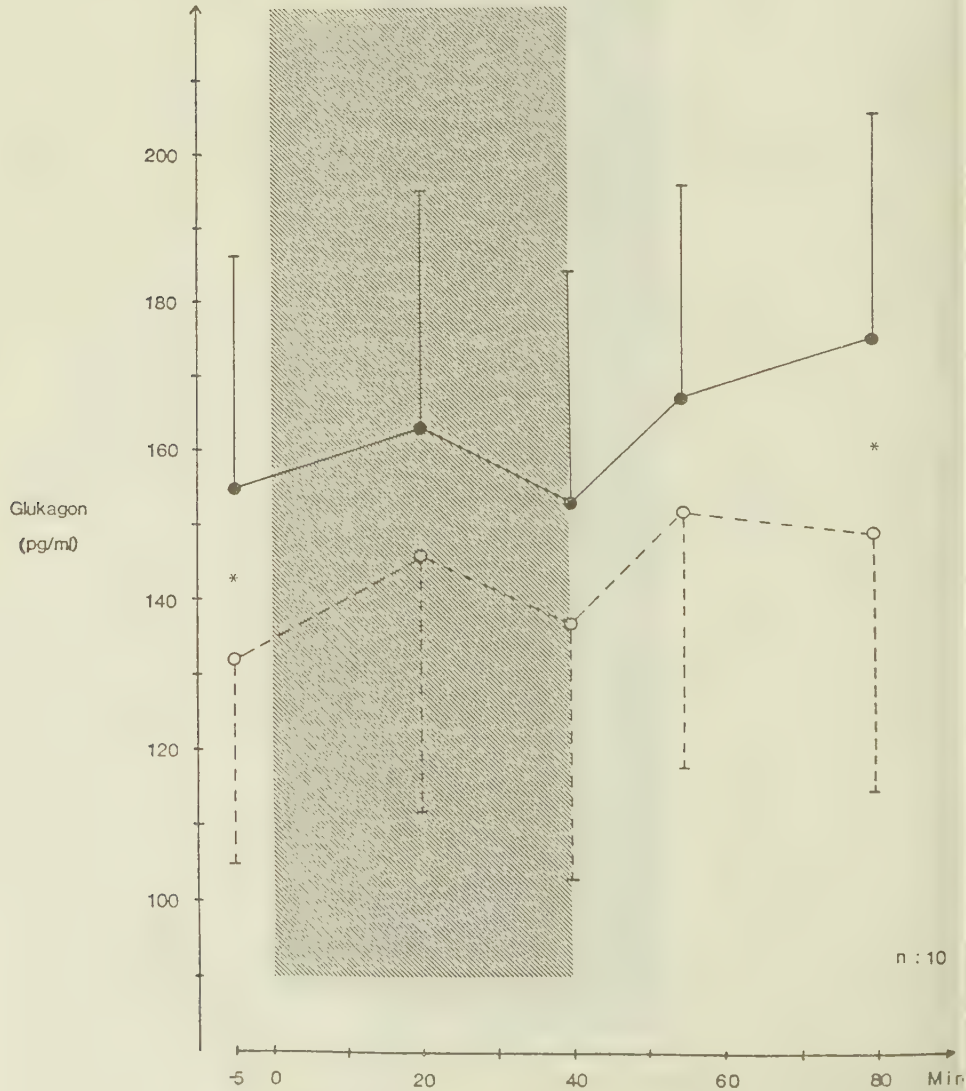

Abb. 6

Glukagoneinzelwerte vor und nach Ergometerbelastung bei 1o Typ-I-Diabetikern unter CSII.

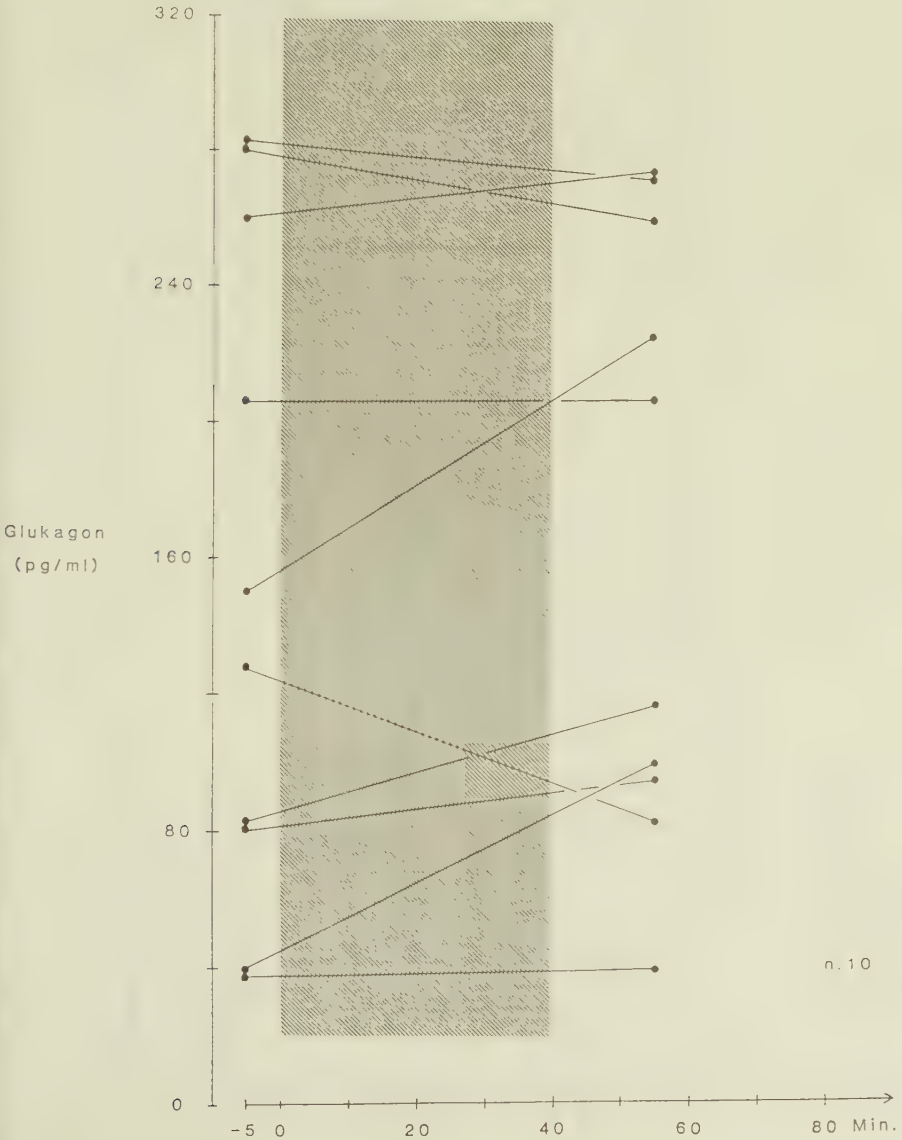

Tabelle 1: Patienten

	Alter (J.)	relat. Körpergewicht nach Broca (%)	Diabetes-dauer (J.)	stim. C-Peptid (ng/ml)	diab. Spätsyndrom				tägl. Insulinbedarf (IE)		BE/die	MBG (mg/dl)			HbA1 (%)	
					PNP	ANP	RD	NP	BR	AR		bei CIT	bei CSII	Tagesprofil am Vortag	bei CIT	bei CSII
H.P.	21	89,2	7,5	< 0,195	-	-	-	-	15	15	19	143	12o	8o	8,6	7,5
W.T.	28	88,o	7,o	< 0,2	-	-	-	-	17	14	19	161	1o5	122	7,7	7,4
M.P.	35	1o5,8	1o,o	< 0,2	x	x	x	-	34	24	16	2o1	1o7	117	1o,8	1o,5
H.G.	41	1o6,8	18,o	< 0,3	x	x	x	x	21	14	14	2o8	131	141	13,o	1o,7
J.K.	17	96,2	13,o	< 0,3	-	-	-	-	36	3o	24	164	157	173	15,1	11,7
H.E.	25	1o3,8	8,o	< 0,3	-	-	-	-	2o	2o	2o	93	87	1o7	9,6	7,4
J.B.	24	99,3	12,o	< 0,2	-	-	-	-	35	32	25	269	11o	145	8,1	7,3
G.M.	22	1o9,8	13,o	< 0,3	-	-	-	-	17	19	12	198	1o8	1o8	1o,5	9,5
H.J.	4o	112,5	22,o	< 0,195	-	-	-	-	25	18	24	262	156	164	12,6	9,3
G.P.	26	97,2	3,o	< 0,3	-	-	x	-	24	22	25	255	1oo	126	11,7	1o,1
U.A.	33	9o,4	1o,o	< 0,3	x	-	x	-	39	34	3o	126	9o	9o	12,6	8,7

PNP = Polyneuropathia diab.

ANP = autonome diab. Neuropathie

RD = Retinopathia diab.

NP = Nephropathia diab.

Tabelle 3: Korrelation zwischen Einstellungsqualität und Glukagonplasmaspiegeländerungen unter Körperarbeit

	Diabetes-dauer (J.)	HbA1 (%)		MBG (mg/dl)		diab. Spätsyndrom				Einstellungsqualität	Tendenz unter Körperarbeit				
		bei CIT	bei CSII	bei CIT	bei CSII	PNP	ANP	RD	NP	unter CSII	BG	Glukagon	L	NE	PIRI
1. H.P.	7,5	8,6	7,5	143	12o	-	-	-	-	+ +	↓	↑	↑	↑	—
2. W.T.	7,o	7,7	7,4	161	1o5	-	-	-	-	+ +	↓	↑	—	↑	↑
3. J.B.	12,o	8,1	7,3	269	11o	-	-	-	-	+ +	↓	↑	↑	↑	↑
4. R.E.	8,o	9,6	7,4	93	87	-	-	-	-	+ +	↓	↑	↑	↑	↑
5. U.A.	1o,o	12,6	8,7	126	9o	x	-	x	-	+ +	↓	—	↑	↑	↑
6. G.M.	13,o	1o,5	9,5	19o	1o8	-	-	-	-	+	↓	—	↑	↑	↑
7. G.P.	3,o	11,7	1o,1	255	1oo	-	-	x	-	(+)	↓	↑	↑	↑	↑
8. J.K.	13,o	15,1	11,7	164	157	-	-	-	-	(+)	↓	↓	↑	↑	↑
9. M.P.	1o,o	1o,8	1o,5	2o1	1o7	x	x	x	-	(+)	↓	↓	↑	↑	↑
1o. H.G.	18,o	13,o	1o,7	2o8	131	x	x	x	x	(+)	↓	↓	↓	↑	↓

PNP = Polyneuropathia diab.

ANP = autonome diab. Neuropathie

RD = Retinopathia diab.

NP = Nephropathia diab.

9. Abstract

Bei insulinbehandelten Diab. sind Hypoglykämien nicht immer vermeidbar. Sie gelten als wichtige Komplikationen auch bei der Behandlung mit kontinuierl. subkutaner Insulininfusion (CSII). Eine wichtige Rolle bei der Verursachung von Hypoglykämien kann Muskelarbeit bei unveränderter Insulintherapie spielen.
Um Glucosestoffwechselveränderungen unter Körperarbeit während kontinuierl. s.c.-Infusion einer nach klin. Kriterien ermittelten Basalrate (BR) zu prüfen, wurde bei 11 untrain. männl. Typ-I-Diab. (mittl. Alter: 28 Jahre (17-41), mittl. relat. Körpergewicht (Broca): 99,9 % (88-112,5), mittl. Pumpenbehandlungsdauer: 164 Tg.) mit guter Stoffwechseleinstellung unter CSII (MBG: 116 ± 7,1 mg/dl, HbA1: 9,1 ± o,5 % ($\bar{x}$ ± SEM) präprand. eine Intervallbelastung auf dem Fahrradergometer über 2 x 15 Min. mit einer mittl. Leistung von 74,77 ± 14,51 Watt ($\bar{x}$ ± SD) durchgeführt. Zugleich wurden ermittelt: Laktat, Pyruvat, freies Insulin (FIRI), Adrenalin, Noradrenalin, Glukagon.
Die MBG fiel unter Belastung von 129 ± 1o,2 mg/dl ($\bar{x}$ ± SEM) auf minimal 11o ± 1o,8 mg/dl am Ende der Belastung ($p < o,oo5$); anschließend insignifik. Anstieg auf max. 117 ± 12 mg/dl in der 8o. Min.;(am Kontrolltag Anstieg von 117 ± 12,3 auf max. 135 ± 15,8 mg/dl ($p < o,o5$)). Entsprechende Laktat/Pyruvatwerte konnten beobachtet werden: Laktat: von 59o ± 33,9 auf max. 1o61 ± 1o7,2 ($p < o,oo5$); Pyruvat: von 54,2 ± 2,9 auf max. 75,8 ± 6,5 µmol/l ($p < o,o5$);(am Kontrolltag keine wesentl. Änderungen des Laktat u. Pyruvat). FIRI: unter Belastung Anstieg von 23 ± 2,6 auf 29 ± 2,2 µE/ml ($p < o,o5$);(in der Kontr. keine wesentl. Änderungen). Noradrenalin: Anstieg von 295 ± 33,4 auf max. 472 ± 43,2 pg/ml ($p < o,oo5$); (in der Kontr. kontinuierl. Anstieg von 3o9 ± 32,5 auf 377 ± 36 pg/ml ($p < o,o5$)). Adrenalin: Anstieg von 43 ± 13,4 auf max. 86 ± 16,7 pg/ml ($p < o,o5$); (in der Kontr. keine wesentl. Änderungen). Glukagon: unsyst. u. insignifik. Schwankungen der Mittelwerte in Ruhe u. unter Belastung. Bei Betrachtung der Glukagoneinzelwerte vor u. nach Körperarbeit fiel ein Trend zur normalen Glukagonantwort auf Körperarbeit bei guter Stoffwechselführung auf.
Eine kurzdauernde, als anstrengend empfundene Körperarbeit führt bei Typ-I-Diab. unter gleichzeitiger, kontinuierl. Infusion einer BR, die 53,6 % des Insulintagesbedarfes entspricht und mit der eine normnahe Einstellung erzielt wird, nicht zu hypoglykämischen Reaktionen. Die praktisch physiol. Anstiege des Laktat, Pyruvat, Adrenalin u. Noradrenalin sowie der Trend zur normalen Glukagonantwort auf Körperarbeit lassen eine globale Stoffwechselnormalisierung incl. der hormonellen Regulation durch längerfristig gute Einstellung mit CSII vermuten. Zur Vermeidung des festgestellten geringen Abfalls der MBG und des unphysiol. Anstieges des FIRI unter Körperarbeit sollte eine Reduktion der BR unter Körperarbeit geprüft werden. Die BR-Reduktion dürfte vor allem unter längerer und stärkerer Körperarbeit indiziert sein.

10. Lebenslauf

von Christoph Metzger, geb. am 15.01.1959 in Bochum
Mutter: Maria-Elisabeth Metzger, geb. Bücker
Vater : Gerald Metzger
Konfession: röm.-kath.

1965 - 1968: Besuch der Grundschule in Bochum
1968 - 1977: Besuch des Graf-Engelbert-Gymnasiums in Bochum; Abschluß der Schulausbildung mit der Erlangung der allg. Hochschulreife am 07.06.77
7/77 - 4/78: Grundwehrdienst im Sanitätsdienst der Bundeswehr in Itzehoe und Neumünster
4/78 : Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf
3/80 : ärztl. Vorprüfung
8/81 : erster Abschnitt der ärztl. Prüfung
8/83 : zweiter Abschnitt der ärztl. Prüfung
10/83-10/84: Praktisches Jahr im EVK Mülheim, Wahlfach Gynäkologie
10/84 : dritter Abschnitt der ärztl. Prüfung
11/84 : Approbation als Arzt
12/84-06/85: Ableistung des Restgrundwehrdienstes als Truppenarzt in Varel/Jadebusen
ab 01.10.85: Anstellung als Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Evang. Krankenhauses in 4690 Herne, Weiterbildung zum Arzt für Innere Medizin

Bochum, 05.09.85 Christoph Metzger